



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

PRINCÍPIOS DA TERAPIA HIPERBÁRICA EM ANIMAIS DE COMPANHIA

KAUAN RIBEIRO DA SILVA

CONSTITUIÇÃO DO JURI

Doutor António José de Freitas Duarte

Doutora Maria de São José Sousa Deyrieux  
Centeno

Dr. Nuno Gonçalo Paixão Amaral Santos  
Almeida

ORIENTADOR

Dr. Nuno Gonçalo Paixão Amaral Santos  
Almeida

CO-ORIENTADOR

Prof. Doutor Luis Miguel Alves Carreira

2019

LISBOA





UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

PRINCÍPIOS DA TERAPIA HIPERBÁRICA EM ANIMAIS DE COMPANHIA

KAUAN RIBEIRO DA SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JURI

Doutor António José de Freitas Duarte

Doutora Maria de São José Sousa Deyrieux  
Centeno

Dr. Nuno Gonçalo Paixão Amaral Santos  
Almeida

ORIENTADOR

Dr. Nuno Gonçalo Paixão Amaral Santos  
Almeida

CO-ORIENTADOR

Prof. Doutor Luis Miguel Alves Carreira

2019  
LISBOA

*“Têm coisas que tem seu valor  
Avaliado em quilates, em cifras e fins  
E outras não têm o apreço  
Nem pagam o preço que valem pra mim.”*

(Luis Marengo)



## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a base de tudo, meus pais, muito obrigado por confirem em mim, me aconselharem e apoiarem em mais essa conquista, amo vocês.

Ao meu irmão Lucas, pelo apoio, companherismo e amizade, principalmente no início da nossa jornada na Europa, juntos no tornamos mais fortes.

Á minha avó Divete, pelo apoio dado no início dos meus estudos em Medicina Veterinária no Brasil, obrigado por acreditar no meu potencial.

Agradeço pela confiança e paciência do Professor Dr. Miguel Carreira, e também por todo o seu auxílio e orientações.

Agradeço ao Dr. Nuno Paixão, pela oportunidade de integrar sua equipa no HVC e por todos os ensinamentos que foram muito além da aprendizagem técnica.

A toda equipa no HVC, a todos os veterinários, internos, estagiários, auxiliares, rececionistas, enfim, todos vocês tiveram a sua parcela de participação nesse período que me proporcionou experiencias únicas, que resultaram numa grande evolução tanto profissional quanto pessoal, muito obrigado!

Agradeço a todos os professores, colegas e instituições que fizeram parte de minha jornada profissional, desde o início na Universidade da Região da Campanha, em Bagé-RS, Brasil, onde iniciei a minha graduação, depois pela Universidade Federal de Pelotas-RS, Brasil, onde obtive a minha graduação em Medicina Veterinária e agora na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa onde almejo a formação no Mestrado-Integrado e a equivalência do Diploma desta profissão que eu amo.

E por último, agradeço à Karen, a minha companheira de profissão e de vida, você foi fundamental na conclusão desse projeto, obrigado por todo o apoio, incentivo, paciência e compreensão. No momento que escrevo essas palavras você ainda está gestando o resultado do nosso amor (nossa filha), mal posso esperar para vê-la e tê-la em nossos braços! Amo muito vocês as duas!

*“Ninguém cruza nosso caminho por acaso  
e nós não entramos na vida de alguém sem nenhuma razão”*

(Chico Xavier)



## RESUMO

A terapia hiperbárica é uma modalidade terapêutica onde o doente beneficia do aumento da pressão atmosférica para melhorar a distribuição e o aproveitamento do oxigénio (O<sub>2</sub>) pelos tecidos corporais. Para tal, é necessário recorrer-se a câmaras capazes de elevar a pressão atmosférica no seu interior, aumentando opcionalmente a concentração de O<sub>2</sub> inalada pelo doente. Se a concentração inalada de O<sub>2</sub> for aumentada através do fornecimento de O<sub>2</sub> a 100%, denomina-se de Oxigenoterapia Hiperbárica; mas se a concentração inalada de O<sub>2</sub> for igual à pressão atmosférica, denomina-se de Terapia com Ar Hiperbárico. A terapêutica hiperbárica é ainda incipiente na Medicina Veterinária, apesar das suas conhecidas vantagens na Medicina Humana. O presente trabalho procura explicar um pouco sobre como funciona a Terapia Hiperbárica em pequenos animais, considerando os seus princípios físicos funcionais, indicações e contraindicações, ilustrando no final com o relato de um caso clínico de um canídeo, fêmea, 9 anos de idade, com diagnóstico diferencial primário de isquémica cerebral difusa, sujeita a terapêutica médica e hiperbárica. A medicina hiperbárica é uma modalidade terapêutica promissora com indicação para uma grande variedade de doenças mas ainda carece de mais estudos para que possa ser melhor entendida.

**Palavras- Chave:** Terapia Hiperbárica, O<sub>2</sub>, Pressão atmosférica, Cão, Doença Isquémica Cerebral.



## **ABSTRACT**

The hyperbaric medicine is a therapy modality where the patient benefits from the increase of the atmospheric pressure to improve the distribution and utilization of the oxygen (O<sub>2</sub>) by the body tissues. For this, it is necessary to resort to special chambers, capable of raising the atmospheric pressure inside itself, optionally increasing the O<sub>2</sub> concentration inhaled by the patient. If the concentration of inhaled oxygen increases by the supply of O<sub>2</sub> on 100%, it is called Hyperbaric Oxygen Therapy, if the concentration of O<sub>2</sub> inhaled is equal to the atmosphere, it is called Hyperbaric Air Therapy. The hyperbaric medicine is still insipient in Veterinary Medicine, despite its known advantages in Human Medicine. This work seeks to explain a little how the Hyperbaric Therapy works in small animals, considering its functional physical principles, indications and contraindications. For this, it illustrates the story of a clinical case, a 9-year-old female canine with primary differential diagnosis of diffuse cerebral ischemic, subject to medical and hyperbaric therapy. Hyperbaric medicine is a promising therapeutic modality, applicable in the veterinary clinical routine, with an indication for a wide variety of diseases, but which still requires further studies in the veterinary medicine.

**Keywords:** Hyperbaric Therapy, Oxygen, Atmospheric Pressure, Dog, Cerebral Ischemic Disease.

## ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS .....	iii
RESUMO .....	v
ABSTRACT .....	vii
ÍNDICE GERAL .....	ix
ÍNDICE DE TABELAS .....	x
ÍNDICE DE FIGURAS .....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	xi
INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO I: Actividades desenvolvidas durante o estágio curricular .....	2
1. Caracterização do estágio curricular e do local de estágio .....	2
1.1 Papel do estagiário e actividades desenvolvidas .....	2
CAPÍTULO II – TERAPIA HIPERBÁRICA .....	6
1. Enquadramento Histórico da Medicina / Terapia Hiperbárica .....	6
2. Considerações Teóricas .....	7
2.1 Medicina Hiperbárica .....	7
2.1.1 Oxigenoterapia hiperbárica (OHB) .....	7
2.1.2 Terapia com Ar Hiperbárico (TAH) .....	7
2.2 Unidades de pressão utilizadas em Terapia Hiperbárica .....	7
2.3 Leis dos gases .....	8
3. Fisiologia Hiperbárica .....	11
3.1 Efeitos celulares do oxigénio hiperbárico .....	14
3.1.1 Produção de EROs induzida por OHB .....	14
3.1.2 Stress oxidativo induzido por OHB <i>versus</i> indução antioxidante .....	15
3.1.3 Mecanismos antioxidantes.....	16
3.1.4 As EROs como moléculas sinalizadoras e a Sinalização HIF-1.....	17
4. Mecanismos de acção da terapia hiperbárica .....	18
4.1 Redução de bolhas de gás .....	18
4.2 Aumento na oxigenação tecidual.....	18
4.3 Estimulo da vascularização .....	19
4.4 Vasoconstrição .....	19
4.5 Actividade antimicrobiana.....	20
4.6 Efeitos anti-inflamatórios .....	21
4.7 Efeitos na resposta imune .....	22
5. O uso clínico de OHB na Medicina Humana .....	23
6. O uso clínico da OHB em Medicina Veterinária.....	24
6.1. Considerações práticas em Medicina Veterinária .....	25
7. Riscos da Terapia Hiperbárica.....	25
7.1 Toxicidade do O <sub>2</sub> .....	26
7.1.1 <i>Stress</i> oxidativo e sinalização redox na toxicidade por O <sub>2</sub> .....	27
CAPÍTULO III – RELATO DE CASO CLÍNICO .....	29
1. Caso Clínico .....	29
2. Discussão.....	34
CONCLUSÃO.....	40
BIBLIOGRAFIA .....	41

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Monitorização Sasha durante ventilação assistida.....	30
<b>Tabela 2</b> - Monitorização Sasha pós extubação .....	30
<b>Tabela 3</b> - Hemograma Sasha, primeiro dia de internação .....	31
<b>Tabela 4</b> - Análises bioquímicas Sasha, primeiro dia de internação.....	31
<b>Tabela 5</b> - Monitorização Sasha durante primeira sessão de OHB .....	33
<b>Tabela 6</b> - Monitorização Sasha durante segunda sessão de OHB .....	33

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Fachada Hospital Veterinário VetCentral .....	2
<b>Figura 2</b> - Sala de Urgências, Hospital VetCentral.....	3
<b>Figura 3</b> - Centro cirúrgico, Hospital VetCentral .....	4
<b>Figura 4</b> - Sala de fisioterapia e terapia hiperbárica, Hospital VetCentral .....	4
<b>Figura 5</b> – Receção ao doente de urgência, Hospital VetCentral .....	5
<b>Figura 6</b> – Reunião semanal, Hospital VetCentral.....	5
<b>Figura 7</b> - Variação da pressão sofrida por um corpo conforme sobe ou desce (mergulha) em relação ao nível do mar .....	8
<b>Figura 8</b> - O percurso do O <sub>2</sub> desde o ar inspirado até á célula.....	12
<b>Figura 9</b> - ERON mitocondrial danos <i>versus</i> sinalização.....	15
<b>Figura 10</b> - Posição de opistótomo adotada pelo doente.....	29
<b>Figura 11</b> - Doente durante sessão de fisioterapia e terapia hiperbárica.....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Área
ALT	Alanina transaminase
AST	Aspartato aminotransferase
ATA	Atmosfera absoluta
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BER	Reparo de excisão de base
BID	<i>Bis in die</i> (duas vezes por dia)
Bpm	Batimentos por minuto
CaO <sub>2</sub>	Conteúdo arterial de Oxigénio
CAT	Catalase
CHCM	Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média
cm	Centímetros
cm <sup>2</sup>	Centímetros quadrados
CO	Monóxido de Carbono
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
Conc <sub>gás</sub>	Concentração de um gás
D	Constante de difusão
DA	Dermatite atópica
DC	Débito cardíaco
dL	decilitro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ERN	Espécies reactivas de nitrogénio
ERO	Espécies reactivas de O <sub>2</sub>
ERON	Espécies reactivas de O <sub>2</sub> e nitrogénio
FA	Fosfatase Alcalina
FC	frequência cardíaca
FiO <sub>2</sub>	Fracção inspirada de O <sub>2</sub>
FMA	Fentanil, Midazolan e Acepromazina
FR	frequência respiratória
g	grama
GPx	Glutathione peroxidase
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrogénio

Hb	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HIF-1	Factor induzível por hipóxia 1
HRE	Hypoxia-Response Element (Elemento responsivo a hipóxia)
HVC	Hospital Veterinário Central
ICAM-1	Molécula de adesão intracelular endotelial – 1
IL	Interleucina
IM	intramuscular
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IV	Intravenoso
kg	quilogramas
kgf	Quilograma-força
kPa	Quilopascal
LPS	Lipopolissacarídeos
m	Metros
m <sup>2</sup>	Metros quadrados
Man	Manitol
MAPK	Proteínas quinases activadas por mitógenos
mcg	micrograma
mg	miligramas
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
min	minutos
ml	mililitro
mmHg	Miligramas de Mercúrio
mtDNA	Ácido desoxirribonucleico mitocondrial
MW	Massa Molecular
N	Newton
NER	Reparo de excisão de nucleotídeos
NF- $\kappa$ B	Factor nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido Nitrico sintase
NRF2	Factor nuclear eritroide 2 relacionado ao factor 2
O <sub>2</sub>	Oxigénio
O <sub>2</sub> – ·	SuperóxidoOHB

OHB	Oxigenoterapia Hiperbárica
OxS	<i>Stress</i> Oxidativo
P	Pressão
Pa	Pascal
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
pCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de dióxido de carbono
PIC	Pressão intracraniana
P <sub>gás</sub>	Pressão parcial de um gás
P <sub>total</sub>	Pressão total de uma mistura de gases.
pO <sub>2</sub>	Pressão parcial de O <sub>2</sub>
psig	<i>Pound Square Inch Gauge</i> (libras por polegadas quadradas manométrico)
RDW	<i>Red Cell Distribution Width</i> (Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos)
rpm	Respirações por minuto
SaO <sub>2</sub>	Saturação arterial da oxihemoglobina
SC	Subcutâneo
SI	Sistema Internacional de Unidades
SID	<i>Semel in die</i> (uma vez por dia)
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido dismutase
Sol	Coefficiente de solubilidade
SPCs	<i>Stem/progenitor cells</i> (células tronco/progenitoras)
SSH	Solução salina hipertônica
T	Espessura
TAH	Terapia com Ar Hiperbárico
TCE	Trauma cranioencefálico
TID	<i>Ter in die</i> (três vezes por dia)
TMC	Taxa metabólica cerebral
TNF- $\alpha$	Factor de Necrose Tumoral Alfa
TO-P	Toxicidade do O <sub>2</sub> pulmonar
TO-SNC	Toxicidade do O <sub>2</sub> no sistema nervoso central
TR	temperatura retal
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos

VCM	Volume Corpuscular Médio
V	Volume
V <sub>gas</sub>	Volume de um gás
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (factor de crescimento endotelial vascular)
VO	Via Oral

## INTRODUÇÃO

A terapia hiperbárica é uma modalidade terapêutica que beneficia do aumento da pressão atmosférica para melhorar a distribuição e o aproveitamento de oxigénio ( $O_2$ ) pelos tecidos corporais. Para tal, utilizam-se câmaras especiais, onde são colocados os doentes. Essas câmaras são capazes de elevar a pressão atmosférica no seu interior aumentando assim a concentração de  $O_2$  inalada pelo doente. Assim, denomina-se de Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB), sempre que a concentração de  $O_2$  inalada for aumentada através do fornecimento de  $O_2$  a 100%, e de Terapia com Ar Hiperbárico (TAH) se a concentração inalada de  $O_2$  for igual a atmosférica.

Na fisiopatologia de muitas situações patológicas ocorre uma condição de hipoxia tecidual, sendo a terapia hiperbárica uma óptima alternativa para controlar ou até mesmo reverter o estado hipóxico tecidual. Se realizada de forma correcta, a OHB tem a capacidade de saturar completamente a hemoglobina e nessas condições o  $O_2$  será direccionado aos tecidos dissolvido no plasma, o que não ocorre de um modo relevante em condições ambientais de ventilação espontânea ao nível do mar. As pressões utilizadas na aplicação da OHB variam entre 1,5 e 3 ATA, permitindo que o  $O_2$  se dissolva cerca de 17 vezes mais no plasma do que em condições ambientais normais, promovendo assim o aumento da pressão parcial arterial de  $O_2$  em até cerca de 22 vezes, o que proporciona a difusão deste gás para os tecidos mais profundos. Estudos indicam que com este tipo de tratamento o volume de  $O_2$  dissolvido no plasma passa a suprir quase na totalidade as necessidades dos tecidos em repouso, sem necessitar do auxílio da hemoglobina (Edwards, 2010a).

Actualmente é sabido que o estado de hiperoxia causado pela terapia hiperbárica pode associar-se a alguns efeitos adversos principalmente relacionados com a produção de radicais livres de  $O_2$ . Contudo, os efeitos benéficos são muito superiores aos efeitos adversos, sendo a terapia hiperbárica considerada uma técnica muito segura em Medicina (Poff, Kernagis & D'Agostino, 2017).

A presente dissertação teve como objectivo apresentar o que pouco existe sobre a Terapia hiperbárica em animais de companhia, apresentando uma revisão bibliográfica sobre os seus princípios, aplicações, e efeitos adversos, ilustrando no final com um caso clínico de um canídeo com 9 anos de idade, raça Chow-Chow, género feminino, com diagnóstico diferencial primário de isquémica cerebral difusa, sujeita a terapêutica médica e de câmara hiperbárica.



## **CAPÍTULO I: Actividades desenvolvidas durante o estágio curricular**

### **1. Caracterização do estágio curricular e do local de estágio**

O estágio curricular foi desenvolvido no Hospital Veterinário Central (HVC), localizado na Charneca de Caparica, em Almada, sob orientação do Dr. Nuno Gonçalo Paixão Amaral dos Santos Almeida, na área de Urgência e Cuidados Intensivos de Pequenos Animais, no período de Março a Junho de 2018, perfazendo um total de 640 horas.

O HVC presta serviço permanente 24 horas por dia (Figura 1), com o seu corpo clínico sendo constituído por 8 médicos veterinários que realizam as consultas (gerais e especializadas, no hospital ou a domicílio), 5 médicos veterinários internos, responsáveis pelo internamento e Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), 2 internos da área de Clínica Cirúrgica, 1 interno Anestesiologista, 8 auxiliares, e 4 recepcionistas.

**Figura 1** - Fachada Hospital Veterinário VetCentral.



#### **1.1 Papel do estagiário e actividades desenvolvidas**

O HVC oferece aos seus clientes múltiplos serviços, nas áreas de medicina interna, cirurgia, exames complementares de diagnóstico, cuidados intensivos, internamento, e reabilitação. Durante o período de estágio curricular, tive a possibilidade de estar presente e acompanhar uma grande casuística nas várias áreas descritas. Desempenhei funções e actividades, principalmente nas áreas de internamento e cuidados intensivos: monitorização, terapêutica, e procedimentos nos animais internados (Figura 2), preparação da sala de cirurgia, preparação pré-cirúrgica dos doentes (monitorização, administração de medicações, tricotomia, e desinfectação da zona cirúrgica), auxílio de cirurgias (Figura 4), monitorização de doentes

anestesiados, bem como cuidados e tratamentos pós-cirúrgicos. Para além destas actividades, participei nos diferentes procedimentos auxiliares de diagnóstico e de reabilitação, tais como colheita de amostras biológicas, radiografia, ecografia abdominal e ecocardiografia, eletrocardiograma, endoscopia, acompanhamentos de sessões de fisioterapia e terapia hiperbárica (Figura 4). Por outro lado, tive a possibilidade de dar assistência na receção e abordagem inicial aos doentes de urgência e com estas aprender a melhor forma de lidar e actuar de forma rápida e eficiente perante estas situações (Figura 5).

É também importante salientar que o estágio curricular foi enriquecido por outro elemento, as reuniões entre clínicos e estagiários realizadas semanalmente. Nestas reuniões foram discutidos casos clínicos e apresentadas palestras sobre vários temas, tanto pelos estagiários como pelos médicos veterinários formados, tendo sido estas de suma importância para a consolidação do conhecimento adquirido (Figura 6).

De uma forma geral, o estágio curricular teve como principal objectivo promover o meu contacto com as actividades realizadas no contexto hospitalar, sob orientação e acompanhamento, de maneira a aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos durante a minha formação. Além do desenvolvimento e aplicação de conhecimentos na área de medicina interna de animais de companhia, também foi possível aprender novas matérias e desenvolver o raciocínio em cada uma das áreas de clínica, mas principalmente em urgências e cuidados intensivos. Por fim, e não menos importante, este estágio curricular permitiu ainda o desenvolvimento de competências pessoais, como a capacidade de trabalhar e integrar uma equipa, a capacidade de comunicação, e o sentido de responsabilidade, de iniciativa, e pró-actividade.

**Figura 2** - Sala de Urgências, Hospital VetCentral



**Figura 3 - Centro Cirúrgico, Hospital VetCentral.**



**Figura 4 - Sala de terapia hiperbárica, Hospital VetCentral**





**Figura 5** – Receção ao doente de urgência, Hospital VetCentral



**Figura 6** – Reunião semanal, Hospital VetCentral



## **CAPÍTULO II – TERAPIA HIPERBÁRICA**

### **1. Enquadramento Histórico da Medicina / Terapia Hiperbárica**

A história da medicina hiperbárica inicia-se juntamente com a evolução da atividade de mergulho e da engenharia biofísica. Foi utilizada com fins terapêuticos pela primeira vez em 1662 pelo médico britânico Henshaw, o qual sem capacidade de explicar, notou que os doentes com feridas crónicas tratados em centros médicos localizados nas montanhas, apresentavam melhoras significativas das lesões e do seu estado geral (Jain 2017a).

A descoberta do O<sub>2</sub> aconteceu oficialmente em 1775, pelo cientista Joseph Priestley, e recebeu esse nome em 1779 por Antoine Lavoisier, químico francês, que em 1789 juntamente com Seguin relataram efeitos tóxicos e mal definidos sobre a utilização do O<sub>2</sub> concentrado, o que aumentou a hesitação ao uso da OHB (Jain 2017a).

Em 1878 o fisiólogo francês Paul Bert documentou mais claramente os efeitos tóxicos do O<sub>2</sub> no sistema nervoso central, que se manifestavam por convulsões nos doentes. Apesar da ideia predominante de que o excesso de O<sub>2</sub> era tóxico (Jain 2017a).

A primeira aplicação clínica da OHB ocorreu no início da década de 1930 e é atribuída ao médico brasileiro Álvaro Osorio de Almeida, considerado como o pioneiro mundial do uso da hiperóxia hiperbárica, tendo realizado trabalhos clínicos e experimentais com aplicação em quadros clínicos de gangrena gasosa e de lepra lepromatosa (Clarke, 2008).

Após o trabalho de Almeida, a marinha dos EUA testou a OHB num esforço para encontrar uma terapia melhor para a doença descompressiva em pessoas. É por esse motivo que uma sessão de tratamento de OHB é chamada de “mergulho” (Clarke, 2008). Desde então, a OHB tem sido utilizada no tratamento de inúmeras condições médicas.

O primeiro uso da OHB em animais foi descrito em 1887, utilizados como modelos experimentais (Edwards, 2010a). Atualmente, na medicina veterinária encontramos citações sobre o uso da OHB em algumas condições clínicas (principalmente ratos e cães) como obstrução intestinal, isquemia miocárdica, choque anafilático e hipovolémico, anemia grave e infeções anaeróbicas, imunomodulação, cicatrização de feridas, doenças do nervoso central, sépsis e cancro (Rosenthal, Silbergleit, Hof, Haywood & Fiskum, 2003; Menon, Teixeira, Paurosi & Barros, 2017; Poff, et al., 2017; Mazzi, 2018).

Em 2006 foi fundada a Sociedade Veterinária de Medicina Hiperbárica (*Veterinary Hyperbaric Medicine Society*) para orientar profissionais e o público sobre a medicina hiperbárica, suas aplicações, colaborar na descoberta de novos conhecimentos, e promover a segurança do operador e do doente (Veterinary Hyperbaric Medicine Society, 2016).

## **2. Considerações Teóricas**

### **2.1 Medicina Hiperbárica**

A Medicina Hiperbárica envolve o tratamento de patologias num meio ambiente com pressão superior à pressão atmosférica. Trata-se da área médica que se dedica ao estudo das adaptações fisiológicas, actividades recreativas e profissionais em meios hiperbáricos (em partilha com a Medicina Subaquática), e que estuda, coordena, e prescreve a aplicação terapêutica do O<sub>2</sub> em meio hiperbárico (Fernandes, 2009).

#### **2.1.1 Oxigenoterapia hiperbárica (OHB)**

A OHB consiste na administração de uma fracção inspirada de O<sub>2</sub> próxima de 1 (O<sub>2</sub> puro ou a 100%) num ambiente com uma pressão superior à pressão atmosférica ao nível do mar. Este aumento de pressão irá resultar num aumento da pressão arterial e tecidual de O<sub>2</sub> muito significativos, o que estará na base da maioria dos efeitos fisiológicos e terapêuticos (Dauwe & Perdrietz, 2014).

#### **2.1.2 Terapia com Ar Hiperbárico (TAH)**

A TAH não utiliza 100% de O<sub>2</sub>, mas apenas o ar, o qual é pressurizado numa câmara. Apesar da maioria dos estudos e aplicações clínicas utilizarem OHB, a TAH pode oferecer vantagens de segurança, custo, e operacionalidade (Yanagisawa, Kanai, Kayanuma, Shida & Suganuma, 2011). Em humanos tem sido utilizada principalmente para patologias do sistema nervoso central (SNC), como por exemplo autismo (Rossignol et al., 2009), paralisia cerebral (Collet et al., 2001), e mesmo hipóxia cerebral (Malek, Duszczek, Zyszkowski, Ziembowicz & Salinska, 2013).

### **2.2 Unidades de pressão utilizadas em Terapia Hiperbárica**

A Terra é envolvida por uma camada de gases a que chamamos de atmosfera terrestre, a qual exerce uma pressão sobre a superfície do planeta que chamamos de pressão atmosférica, e que ao nível do mar corresponde à 760 mmHg ou 1 (uma) atmosfera absoluta (ATA) (Lumb & Pearl, 2017).

É preciso lembrar que pressão é utilizado em diversas áreas da ciência como uma grandeza de escala que mede a ação de uma ou mais forças sobre um determinado espaço. Ou seja, a PRESSÃO é definida como a FORÇA que actua sobre uma ÁREA:  $P=F/A$  (Halliday, Resnick & Walker, 1996).

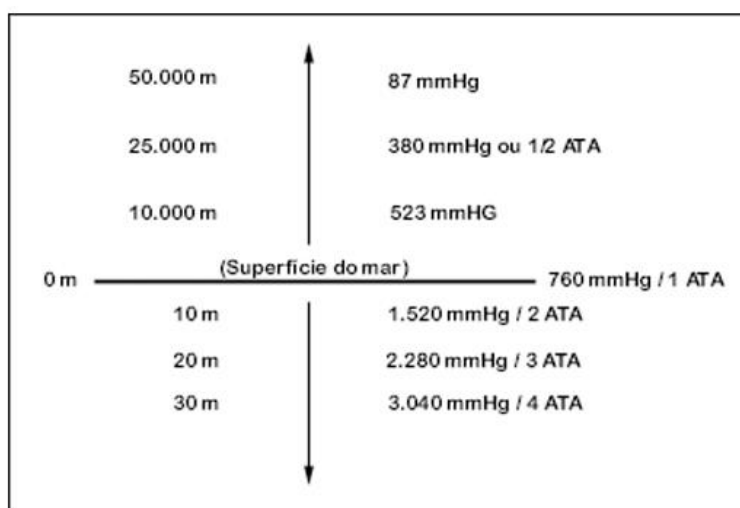
O pascal (Pa) é a unidade padrão de pressão no Sistema Internacional de Unidades (SI). Equivale à força de 1 newton (N) quando aplicada uniformemente sobre uma superfície de 1 m<sup>2</sup> (Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia, 2012).

Em Medicina Hiperbárica são usadas muitas unidades para expressar as medidas de pressão, sendo as mais frequentemente usadas: mmHg, ATA, e kPa. As unidades mais usadas para a profundidade são metros (1m = 3,28 pés; 1 pé = 30,48 cm). Uma relação simples entre as diversas unidades pode ser estabelecida (Jain, 2017b):

- $\text{kgf/cm}^2 = 760 \text{ mmHg} = 101.325\text{kPa} = 14,7 \text{ psig} = 1 \text{ ATA} = 0 \text{ m} = 0 \text{ pé}$
- $2 \text{ kgf/cm}^2 = 1.520 \text{ mmHg} = 202,65\text{kPa} = 29,4 \text{ psig} = 2 \text{ ATA} = 10\text{m} = 33 \text{ pés}$
- $3 \text{ kgf/cm}^2 = 2.280 \text{ mmHg} = 303,975\text{kPa} = 44,0 \text{ psig} = 3 \text{ ATA} = 20\text{m} = 66 \text{ pés}$

A pressão de 760mmHg ou 1 ATA é medida na superfície. Quando um corpo sobe e se afasta da terra, será submetido à uma pressão cada vez menor, ainda que esta redução ocorra muito gradualmente. Contrariamente, se um corpo é mergulhado, devido à maior densidade do meio líquido ele sofrerá os efeitos de uma pressão cada vez maior (Figura 7), pressão essa que aumenta em mais uma atmosfera a cada 10 (dez) metros de profundidade (Jain, 2017b).

**Figura 7** – Variação da pressão sofrida por um corpo conforme sobe ou desce (mergulha) em relação ao nível do mar.



### 2.3 Leis dos gases

Os princípios da terapia hiperbárica são baseados nas diferentes solubilidades dos gases (sendo o mais importante o O<sub>2</sub>), os quais se comportam de modos diferentes quando são sujeitos a mudanças de pressões e de volume (dentro de tecidos e de fluidos). Esses comportamentos são

explicados pelas Leis de Dalton, Henry, Fick, e Boyle. (Guyton & Hall, 2011; Jain, 2017b; Lumb & Pearl, 2017).

A atmosfera é uma mistura de gases contendo em volume 20,94% de O<sub>2</sub>, 78,08% de azoto, 0,04% de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), e vestígios de outros gases. Para fins práticos, o ar é considerado uma mistura de 21% de O<sub>2</sub> e 79% de azoto, e a pressão total desta mistura ao nível do mar é de 760 mmHg (Lumb & Pearl, 2017).

A LEI DE DALTON afirma que numa mistura de gás, cada gás exerce a sua pressão de acordo com sua proporção do volume total (Lumb & Pearl, 2017).

$$P_{\text{gás}} = P_{\text{total}} \times \%_{\text{gás}}$$

Onde,  $P_{\text{gás}}$  é a pressão parcial de um gás numa solução,  $P_{\text{total}}$  é a pressão total da mistura de gases, e  $\%_{\text{gás}}$  é a proporção do gás em relação ao volume total da solução. Assim, o cálculo da pressão parcial de O<sub>2</sub> ( $p_{\text{O}_2}$ ) no ar atmosférico a nível do mar, aplicando a formula será e 160mmHg.

Porém, as pressões exercidas pelos gases dissolvidos em água ou fluidos corporais são certamente diferentes das produzidas pressões na fase gasosa, já que a concentração de um gás num fluido ou tecido é determinada não só pela pressão, mas também pelo "coeficiente de solubilidade" do gás, a qual é explicada pela LEI DE HENRY através da seguinte formula (Guyton & Hall, 2011; Jain, 2017b;):

$$\text{Conc}_{\text{gás}} = P(\text{Sol})$$

Ou seja, a concentração de um gás dissolvido ( $\text{Conc}_{\text{gás}}$ ), é igual à pressão (P), vezes o coeficiente de solubilidade (Sol) desse gás. O coeficiente de solubilidade varia em diferentes fluídos, dependendo da temperatura, sendo a solubilidade inversamente proporcional à temperatura. Quando a concentração é expressa como volume de gás dissolvido em cada unidade de volume de água, e a pressão é expressa em atmosferas, os coeficientes de solubilidade dos três principais gases de interesse na Terapia Hiperbárica em temperatura corporal são os seguintes (Guyton & Hall, 2011):

- Oxigénio = 0,024
- Dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) = 0,57
- Azoto = 0,012<sup>6</sup>

A partir disso, é evidente que o CO<sub>2</sub> é 24 vezes mais solúvel que o O<sub>2</sub>, e 48 vezes mais solúvel do que o azoto, e que o O<sub>2</sub> é duas vezes mais solúvel que o azoto.



O fornecimento de um gás aos tecidos não depende apenas da sua concentração em solução, mas também da sua difusão no tecido, a qual pode ser afectada pela pressão.

A Lei de Henry determina a concentração de um gás dentro de um tecido ou fluido, enquanto que a Lei de Fick descreve a taxa de difusão de um gás através dos tecidos ou fluidos, afirmando que o fluxo de gás (volume de gás por unidade de tempo [ $V_{\text{gas}}$ ]) através de um tecido ou membrana é igual à área (A), dividida pela espessura (T) e multiplicada por uma constante de difusão (D), vezes a diferença de pressões parciais (P1-P2) do gás através do tecido ou membrana. Por seu lado, a pressão parcial de um gás é calculada conforme a lei de Dalton já referido anteriormente (Edwards, 2010a).

$$\text{Lei de Fick: } V_{\text{gas}} = \frac{A}{T} D (P_1 - P_2)$$

Como a área e a espessura de um tecido ou membrana geralmente não são facilmente quantificáveis, a equação é muitas vezes reduzida a: fluxo de gás é igual à constante de difusão vezes a mudança na pressão parcial (Edwards, 2010a).

$$V_{\text{gas}} = D (P_1 - P_2)$$

A constante de difusão é proporcional ao coeficiente de solubilidade do gás (Sol), o mesmo utilizado pela lei de Henry, dividido pela raíz quadrada da massa molecular (MW) do gás (Edwards, 2010a).

$$D = \frac{\text{Sol}}{\sqrt{\text{MW}}}$$

O CO<sub>2</sub> é ligeiramente mais pesado do que o O<sub>2</sub>, mas apresenta um coeficiente de solubilidade 24 vezes maior, significando que se irá difundir através do tecido 22 vezes mais rápido do que o O<sub>2</sub> na mesma distância e sob a mesma pressão. Se houver um aumento na diferença de pressão parcial entre as duas áreas do tecido, verifica-se um aumento não só na taxa de difusão mas também na distância a que o gás se difunde no tecido (Edwards, 2010a).

A pressão de condução de um gás num meio pode ser aumentada através do aumento da fracção do gás inspirado ou do aumento da pressão atmosférica. Assim, ao inspirar um ar enriquecido com O<sub>2</sub> sob condições hiperbáricas, o gradiente de pressão do O<sub>2</sub> aumenta o que possibilita que o mesmo se difunda mais nos tecidos, em particular naqueles que podem ter uma maior espessura devido à presença de uma condição de inflamação ou mesmo quando os tecidos têm

uma diminuição do fluxo sanguíneo. Um outro método para conseguir aumentar a concentração relativa de O<sub>2</sub> nos tecidos, é provocando vasoconstrição nos tecidos bem oxigenados para que exista um desvio do O<sub>2</sub> para tecidos menos oxigenados (Edwards, 2010a).

Boyle desenvolveu uma formula que explica o modo de como o volume de um gás se comporta sob pressão, afirmando que com o aumento da pressão (P), o volume (V) de um gás diminui proporcionalmente (Edwards, 2010a).

$$\text{Lei de Boyle: } P_1 V_1 = P_2 V_2$$

Isso significa que um volume de gás será reduzido para metade quando a pressão é duplicada e inversamente, ou seja, que o volume de um gás duplicará quando a pressão for reduzida a metade. Isso torna-se importante porque quando o doente é comprimido, se existir ar preso dentro de uma cavidade corporal o volume irá contrair e poderá assim permitir o controlo de algumas condições clínicas. Em contrapartida, quando o doente é descomprimido o gás preso nos órgãos ou cavidades irá expandir-se e pode assim causar graves complicações conhecidas como barotrauma (Guyton & Hall, 2011).

### **3. Fisiologia Hiperbárica**

Os processos patológicos aumentam o consumo de O<sub>2</sub> nos tecidos, diminuem a capacidade do corpo em transportar o O<sub>2</sub>, e podem aumentar a distância que o O<sub>2</sub> tem de percorrer desde o capilar até atingir a célula, como por exemplo, o que ocorre numa condição de anemia hemolítica, de hemorragia, edema ou mesmo de doença tromboembolica (Edwards, 2010a).

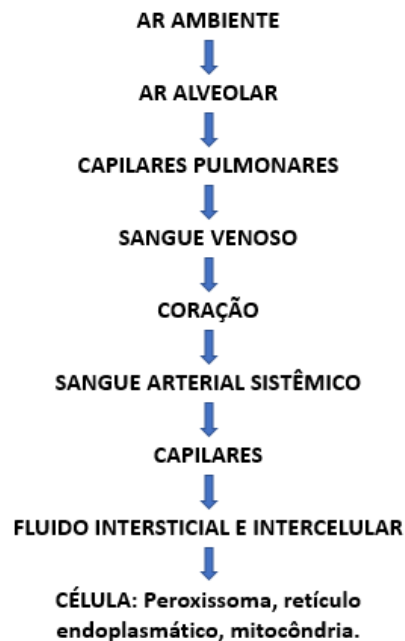
O percurso do O<sub>2</sub> no corpo (desde a inspiração o ar até á chegada á célula) está representada de modo simplista na Figura 8 (Jain, 2017b).

Para auxiliar e guiar o O<sub>2</sub> para as células, existem vários gradientes de pressão ao longo do trajeto que asseguram o sucesso do percurso. Num sistema ideal, os gradientes de O<sub>2</sub> chamado de CASCATA de O<sub>2</sub>, começam com o ar ambiente que tem uma pO<sub>2</sub> de 160mmHg ao nível do mar. O ar inspirado segue a anatomia do trato respiratório, onde se vai diluindo verificando-se uma diminuição progressiva do valor da pO<sub>2</sub> que ao nível alveolar assume o valor de 104mmHg. O sangue venoso misturado que entra no pulmão tem uma pO<sub>2</sub> de aproximadamente 40mmHg, de modo a que o O<sub>2</sub> difunda o gradiente de pressão dos alvéolos para o sangue atingindo uma pO<sub>2</sub> arteriolar de 95mmHg. A pO<sub>2</sub> arteriolar é um reflexo do O<sub>2</sub> ligado à hemoglobina assim como do O<sub>2</sub> que se encontra dissolvido no plasma sanguíneo.

Nos capilares o O<sub>2</sub> flui novamente para um gradiente de pressão de 40mmHg no interstício, partir do qual se difunde-se nas células as quais têm uma pO<sub>2</sub> média de 3mmHg (Guyton &

Hall, 2011). Contudo, estes valores absolutos dependem de muitas variáveis como: a pressão barométrica, a concentração de O<sub>2</sub> inspirada, a ventilação, e a entrega e absorção de O<sub>2</sub>. No entanto, o princípio geral ainda afirma que um gradiente de pressão é necessário para permitir a difusão de O<sub>2</sub> (Edwards, 2010a).

**Figura 8** – O percurso do O<sub>2</sub> desde o ar inspirado até á célula.



O fornecimento de O<sub>2</sub> aos tecidos depende principalmente do débito cardíaco (DC), do conteúdo arterial de O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub>) e do fluxo sanguíneo (Ganong, 2005; Jain, 2017b).

Sob uma pressão atmosférica normal a quantidade de O<sub>2</sub> que pode ser transportada no sangue tem um limite máximo que é quantificado pela equação do CaO<sub>2</sub> (Haskins et al., 2005)

$$\text{CaO}_2 = (1.34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) + (0,003 \times \text{PaO}_2)$$

Onde:

- 1,34: constante que representa a quantidade de O<sub>2</sub> carregado por 1g de Hb (1,34ml de O<sub>2</sub> em 1g de Hb);
- Hb: concentração de hemoglobina no sangue;
- SaO<sub>2</sub>: saturação arterial de oxigênio;
- 0,0031: coeficiente de solubilidade de O<sub>2</sub> no sangue: ml de O<sub>2</sub>/ 100ml de sangue/mmHg
- PaO<sub>2</sub>: pressão parcial arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>).

Como a hemoglobina é saturada a 97% no corpo normal ao nível do mar, é possível conseguir-se uma melhoria (embora limitada) na administração de O<sub>2</sub> aos tecidos através do aumento da saturação da hemoglobina (Edwards 2010a).

A contribuição do O<sub>2</sub> dissolvido no plasma ( $0,003 \times \text{PaO}_2$ ) é normalmente muito pequena, no entanto ela também pode ser bastante influenciada pela terapia hiperbárica (Edwards 2010a). O aumento da pressão fará com que mais gás entre em solução (lei de Henry) e, portanto, mais O<sub>2</sub> será transportado no plasma tornando-se mais biodisponível para os tecidos. Além disso, as condições hiperbáricas também aumentam a força motriz para a difusão conforme definido pela Lei de Fick, e diminuem o volume do gás (Lei de Boyle), facilitando assim a permeabilidade do O<sub>2</sub> nos tecidos. Segundo Edwards (2010a), aumentando a pressão de 1 ATA para 2-2.5 ATA (pressão típica de trabalho da terapia hiperbárica) o O<sub>2</sub> dissolvido no plasma aumenta aproximadamente 3 vezes se o doente estiver a respirar ar ambiente. Se a concentração de O<sub>2</sub> inalado for aumentada para 100% sob uma pressão de 2 ATA, o conteúdo de O<sub>2</sub> dissolvido no plasma consegue ser aumentado até 15 vezes o valor normal (Hammarlund, 2008). Em teoria, com 100% de O<sub>2</sub> a 2.5 ATA, o O<sub>2</sub> é suficientemente dissolvido no plasma para atender aos requisitos normais do corpo em repouso sem existir a necessidade de hemoglobina (Edwards, 2010a).

O fornecimento de O<sub>2</sub> também é afectado pela perfusão e por graus variáveis de vasodilatação e vasoconstrição dentro de diferentes tecidos. Tipicamente, as arteríolas e as vénulas fazem vasoconstrição em ambientes com altas concentrações de O<sub>2</sub> ( $\text{pO}_2 > 500\text{mmHg}$ ). Este é um mecanismo de protecção em resposta à hiperoxia para proteger os tecidos do aumento da lesão oxidativa. Apesar da diminuição do fluxo sanguíneo, a oxigenação geral dos tecidos permanece normal por causa do aumento da  $\text{pO}_2$  (Edwards, 2010a).

Num tecido isquémico e pós-isquémico, estes mecanismos de vasoconstrição encontram-se prejudicados, permitindo assim um melhor fornecimento de O<sub>2</sub>. Além disso, verifica-se que a acumulação de CO<sub>2</sub> nestes tecidos vai contribuir para ativar uma vasodilatação tentando assim induzir uma melhor oxigenação dos tecidos lesionados (Edwards, 2010a).

Embora a remoção de CO<sub>2</sub> do tecido seja prejudicada pela saturação da hemoglobina com O<sub>2</sub>, ela tem um efeito mínimo sobre o  $\text{pCO}_2$  venoso. Como o sistema de transporte de hemoglobina é responsável por apenas 20% da remoção de CO<sub>2</sub> dos tecidos, o sistema de bicarbonato e o aumento da capacidade de transporte de plasma conseguem limitar o impacto geral da diminuição da remoção realizada pela hemoglobina, limitando assim qualquer aumento adicional nos níveis de  $\text{pCO}_2$  venoso ou tecidual (Jain, 2017b). A elevação da  $\text{pO}_2$  induzida pela OHB é um estímulo fisiológico que provoca efeitos mediados por um aumento na produção de

Espécies Reactivas de  $O_2$  e Nitrogénio (ERON), cujas principais consequências pelo seu aumento incluem: 1) aumento do *stress* oxidativo; 2) aumento da capacidade antioxidante; 3) modulação das vias de sinalização celular sensíveis a redox; os quais são fenómenos subjacentes aos efeitos terapêuticos e potencialmente tóxicos da OHB (Poff et al., 2017).

### 3.1 Efeitos celulares do oxigénio hiperbárico

Num mamífero a respirar o ar ambiente (normóxia) ao nível do mar (normobárica), a pressão de  $O_2$  tecidual é regulada pelo organismo de modo a fornecer  $O_2$  suficiente para a presença de uma função metabólica geral normal, com uma produção mínima de ERON (Erecinska & Silver, 2001). Numa situação de hiperóxia hiperbárica, o organismo tenta adaptar-se ao aumento da oferta de  $O_2$ . Uma resposta vasoconstritora ajuda a reduzir a quantidade de  $O_2$  fornecida ao cérebro e tecidos (Demchenko et al., 2013), enquanto os sistemas endógenos de defesa antioxidante são maximizados para combater o *stress* oxidativo induzido (OxS). No entanto, algumas vezes essas respostas são inadequadas e a escala entre o OxS e a protecção celular é desequilibrada. Assim, as ERON induzidos por OHB podem provocar efeitos prejudiciais ou protectores, dependendo da concentração e localização de sua produção.

#### 3.1.1 Produção de ERON induzida por OHB

As ERON são amplamente produzidas como resultado da respiração celular, através de várias reacções enzimáticas com enzimas oxidase, ou por oxidação directa de biomoléculas. Esses processos ocorrem em muitos locais dentro da célula, como a mitocôndria, retículo endoplasmático, peroxissomos, citosol, e membrana plasmática (Brown & Borutaite, 2012).

A classe de moléculas denominadas ERON abrange inúmeras moléculas diferentes, a maioria das quais é derivada do anião superóxido ( $O_2 - \cdot$ ) (Brown & Borutaite, 2012). À medida que os electrões são transferidos entre os complexos da cadeia transportadora de electrões mitocondrial, alguns são capturados pelo  $O_2$  molecular para formar o  $O_2 - \cdot$ . Outras fontes importantes de  $O_2 - \cdot$  incluem as enzimas xantina oxidase e a enzima NADPH oxidase ligada à membrana (Hodgson, Watkins & Bayne, 2006).

As espécies reactivas de nitrogénio (ERN) são radicais contendo nitrogénio que incluem o óxido nítrico (NO) e outras moléculas criadas por reacções entre o NO, os seus produtos de oxidação e espécies reactivas de  $O_2$  (ERO). O NO é produzido via enzimas NO sintase (NOS) durante a conversão de L-arginina em L-citrulina. Durante a OHB a expressão e actividade NOS é aumentada, levando a um aumento da produção de NO. (Baynosa et al., 2013).  $O_2 - \cdot$  reage com NO para formar peroxinitrito (ONOO). ONOO- e  $\cdot OH$  são duas das moléculas ERON mais altamente reactivas. Eles induzem dano oxidativo no DNA, proteínas, e lipídios, e

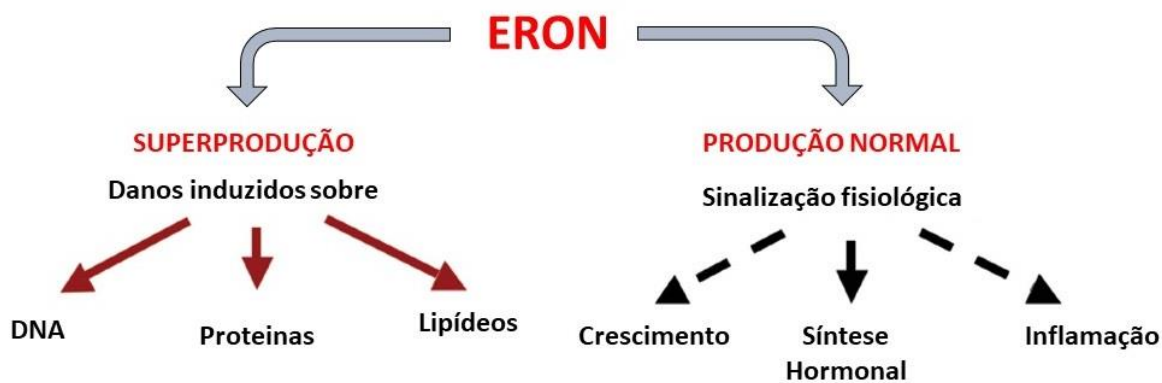
são responsáveis por grande parte da toxicidade associada às ERON. O CO<sub>2</sub> pode exacerbar a produção de ERON por meio de várias vias. Níveis baixos de ERON são produzidos durante o metabolismo mitocondrial normal, enquanto os níveis prejudiciais de oxidantes potentes são mantidos sob controlo por sistemas endógenos de antioxidantes, como SOD, catálase, e glutatona peroxidase (GPx) (Poff et al., 2017).

### **3.1.2 Stress oxidativo induzido por OHB *versus* indução antioxidante**

Como o O<sub>2</sub> é o substrato molecular para a produção de ERON, quando se respira O<sub>2</sub> puro a mais de 1 ATA aumenta-se a produção de ERON nos tecidos (Narkowicz, Vial & McCartney, 1993). Os ERON foram considerados historicamente apenas como subprodutos indesejáveis e prejudiciais da respiração celular porque, como o próprio nome sugere, os ERON são moléculas reactivas capazes de oxidar proteínas, lipídios, e ácidos nucleicos (Bellance, Lestienne & Rossignol, 2009). O OxS é um desequilíbrio na produção de radicais livres e nos mecanismos de defesa antioxidante do corpo, o que pode incluir um consumo de espécies redutoras como o NADH. Se a taxa de produção de ERON exceder a capacidade antioxidante de proteger, podem ocorrer lesões por meio de biomoléculas oxidativas. Acredita-se que a grande maioria dos efeitos adversos associados à toxicidade do O<sub>2</sub> seja devida a OxS mediada pelas ERON. Assim, a gravidade da toxicidade por O<sub>2</sub> aumenta com o aumento da pO<sub>2</sub> inspirada, e ainda com a duração da exposição. São assim estes os parâmetros que determinam as limitações do tratamento clínico com OHB (Poff et al., 2017).

Na maioria das células, a cadeia respiratória mitocondrial é reconhecida como sendo o principal local de produção de ERON na forma de superóxido (O<sub>2</sub> – ·), peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), e radical hidroxila. Estas ERON são considerados importantes para a sinalização celular normal. No entanto, quantidades excessivas de ERON são prejudiciais para a célula, contribuindo para uma variedade de processos patológicos (Figura 9). A produção de ERON pode resultar na configuração de um ciclo vicioso de lesão oxidativa, causando uma alteração progressiva do DNA mitocondrial (mtDNA) e das funções mitocondriais que levam à privação de energia, desequilíbrio redox, e disfunção celular (Poff et al., 2017).

**Figura 9** - ERON mitocondrial lesão *versus* sinalização.



### 3.1.3 Mecanismos antioxidantes

Radicais de  $O_2$  são uma consequência natural da vida num ambiente aeróbico, portanto, vários mecanismos de defesa bioquímica evoluíram para proteger contra possíveis lesões causados pelo OxS. A primeira linha de defesa é o sequestro de metais redoxactivos. O sequestro por proteínas de ligação ao metal, tais como transferrina, ferritina, e albumina, evita que os metais catalisem reacções que produzem ERO, tais como as reacções de Fenton ou de Haber-Weiss. Uma segunda linha de defesa é a família das enzimas SOD as quais catalisam a dismutação do  $O_2 \cdot^-$  no  $H_2O_2$ , menos prejudicial. Existem 3 isoenzimas SOD, nomeadamente (Poff et al., 2017):

- CuZnSOD (SOD1) é solúvel no citosol e encontrado em toda a célula,
- MnSOD (SOD2) é encontrado na mitocôndria, e
- EC-CuZnSOD (SOD3) é encontrado no ambiente extracelular.

Outras enzimas, incluindo a catalase (CAT) e GPx, representam uma terceira linha de defesa antioxidante. O CAT metaboliza o  $H_2O_2$  na água e é largamente encontrado em peroxissomas, onde a maioria do  $H_2O_2$  é gerado na célula. A GPx por sua vez é encontrada em toda a célula - no citosol, nas mitocôndrias, e no núcleo. GPx reduz  $H_2O_2$  para água e peróxidos lipídicos para álcoois lipídicos (Poff et al., 2017).

As vitaminas antioxidantes A (caroteno), C (ascorbato), e E ( $\alpha$ - e  $\gamma$ -tocoferol) podem ser consideradas uma quarta linha de defesa, e ao contrário dos sistemas mencionados até o momento, representam antioxidantes derivados de fontes exógenas. A vitamina C é antioxidante hidrofílico e captador de  $O_2$  singlete, que funciona principalmente na fase aquosa, enquanto a vitamina E é um antioxidante lipofílico bem caracterizado pelos seus efeitos de terminação de radical lipídico de membrana que funciona principalmente no estado lipídico (Poff et al., 2017).

### 3.1.4 As ERONs como moléculas sinalizadoras e a Sinalização HIF-1

Os ERONs são importantes moléculas de sinalização, sendo o  $H_2O_2$  seu principal representante, devido à sua estabilidade e difusão na membrana, o que as diferenciam dos outros radicais mais reactivos, carregados, ou de vida curta (Reczek & Chandel, 2015).

O mecanismo de sinalização mais bem caracterizado da  $H_2O_2$  é sua capacidade de oxidar resíduos de cisteína em proteínas sensíveis ao redox (D’Autreaux & Toledano, 2007).

Actualmente sabe-se que a sinalização redox regula vários processos fisiológicos e celulares importantes, incluindo factor de crescimento e sinalização hipóxica, autofagia, função imunológica e manutenção, proliferação, e diferenciação de células-tronco (Holmstrom & Finkel, 2014).

À medida que o OHB aumenta a produção de ERON, afecta as várias vias de transdução de sinais hormonais, citocinas, e factores de crescimento regulados pela sinalização redox. Muitas dessas vias parecem convergir com a modulação do crescimento e da inflamação celular e induzir uma resposta ao *stress* (Lee & Choi, 2003).

O factor induzível por hipoxia 1 (HIF-1) é um importante factor de transcrição cuja activação é dependente da  $pO_2$  tecidual, e é portanto um dos mais importantes sensores celulares de  $O_2$  para regulação da transdução de sinal (Wheaton & Chandel, 2011). A sua subunidade reguladora HIF-1 $\alpha$  é rapidamente degradada sob tensão normal de  $O_2$  (Semenza, 2013).

Durante uma condição de normóxia, as prolil-hidroxilases hidroxilam resíduos de prolina na subunidade HIF-1 $\alpha$  do HIF-1. Esta hidroxilação permite que o HIF-1 $\alpha$  seja reconhecido e sofra ubiquitinação<sup>1</sup> pelo factor supressor de tumor von Hippel Lindau (vHL), visando a sua degradação proteica (Lum et al., 2007).

Em condições de hipoxia, o HIF-1 $\alpha$  não é hidroxilado nem ubiquitinado, permitindo que assim a sua acumulação e a possibilidade de se complexar com o HIF-1 $\beta$  para formar o factor de transcrição funcional do HIF-1. O HIF-1 transloca-se então para o núcleo e liga-se a uma sequência conservada na região promotora de genes responsivos a HIF chamada de Elemento Responsivo à Hipóxia (HRE - do inglês, *Hypoxia-Response Element*). O HIF-1 regula a expressão de mais de 60 genes envolvidos no metabolismo energético, angiogénese, crescimento, e sobrevivência (Lum et al., 2007); no entanto, a resposta pleiotrópica ao HIF-1 pode alterar a expressão de quase 500 genes, desempenhando um importante papel tanto nos efeitos prejudiciais da toxicidade do  $O_2$  quanto na protecção induzida pela OHB (Olbryt et al., 2006).

---

<sup>1</sup> Ato de ligação de UBIQUITINAS a PROTEÍNAS formando complexos ubiquitina-proteína ligase, que marcam as proteínas que deverão ser transportadas para o COMPLEXO ENDOPEPTIDASE PROTEASSOMA, onde ocorre proteólise (Descritores em Ciências da Saúde: DeCS, 2017)



#### **4. Mecanismos de acção da terapia hiperbárica**

Num ambiente hiperbárico, os efeitos da pressão e as mudanças nas características de solubilidade e difusão dos gases levam a vários dos efeitos fisiológicos observados com essa terapia. Os efeitos fisiológicos da OHB segundo Edwards (2010b) incluem:

- 1) Redução de bolhas de gás intravascular e tecidual;
- 2) Melhora da oxigenação;
- 3) Vasoconstrição;
- 4) Aumento da actividade antimicrobiana;
- 5) Modulação da inflamação;
- 6) Modulação da função imunológica;
- 7) Angiogénese.

##### **4.1 Redução de bolhas de gás**

O uso da terapia hiperbárica para reduzir as bolhas de gás na circulação e nos tecidos é uma das aplicações mais antigas desta terapia. Durante a terapia o aumento da pressão diminui o volume do gás (Lei de Boyle), além de aumentar a solubilidade de gases como o azoto e o dióxido de carbono, o que ajuda na reabsorção e na eliminação da embolia gasosa. Na revisão feita por Jain (2017b) demonstra-se que sem tratamento hiperbárico a mortalidade geral de embolia gasosa é de 30%, e que com a terapia hiperbárica esta pode ser reduzida para <15%, se for administrada dentro de 12 horas do acidente comprimindo o doente para 6 ATA e após 30 min, a descompressão é realizada para 2,8 ATA.

##### **4.2 Aumento na oxigenação tecidual**

Este é o mecanismo relevante para a maioria das condições tratadas com OHB (Thom, 2011). A  $PO_2$  multiplicada pelo tempo de exposição (minutos) fornece um produto conhecido de concentração de  $O_2$  aplicado aos tecidos. No entanto, a fórmula para a pressão ideal, a duração da OHB e a  $pO_2$  tecidual resultante são desconhecidas para a maioria das condições, e mais pesquisas são necessárias para otimizar a terapia. As patologias tratadas com OHB variam, mas geralmente enquadram-se em condições caracterizadas pela presença de ferida, isquemia, e/ou inflamação (Thom, 2009). A  $pO_2$  no sangue e nos tecidos permanecem elevadas por mais de uma hora após um único tratamento com OHB em um estudo realizado em cobaias (Sheikh, Rollins, Hopf, Hunt & Rollins, 2005). Verifica-se que os tecidos com baixa perfusão podem ter um período de lavagem (*washout*) mais prolongado e, portanto, sofrerem um maior benefício (Cuthbertson & Christophi, 2006).

### 4.3 Estimulo da vascularização

Em experiências com cobaias a OHB demonstrou criar o gradiente de O<sub>2</sub> necessários entre o sangue e os tecidos lesados para promover a angiogénese e o aumento do fluxo sanguíneo, na ordem de 20% de aumento na perfusão média (Klemetti, Rico-Vargas & Mojon, 2005). O gradiente de O<sub>2</sub> demonstrou ser obrigatórios na angiogénese durante a cicatrização de feridas através da regulação de factores de crescimento derivados de macrófagos, especificamente o factor de crescimento endotelial vascular (Sheikh et al., 2000). A neovascularização é importante para ajudar a combater a infecção, bem como nas fases posteriores do reparo da ferida, pois facilita a migração de fibroblastos e células epiteliais que continuam o processo de cura. A angiogénese melhorada com OHB tem sido associada com melhorias na cura em modelos animais experimentais tão diversos como queimaduras, cartilagens e enxertos de pele, feridas dérmicas e cicatrização óssea (Edwards, 2010b).

Os dois métodos de neovascularização, angiogénese e vasculogénese demonstraram ser afectados pela OHB (Thom, 2009). Durante a angiogénese há o estímulo para o crescimento de novos vasos sanguíneos a partir das células endoteliais de vasos pré-existentes. Esses vasos sanguíneos neoformados podem então estimular o recrutamento e a diferenciação de células tronco/progenitoras (SPCs), capazes de formar vasos sanguíneos de novo.

A OHB mobiliza os SPCs em seres humanos saudáveis e diabéticos, bem como em doentes previamente expostos à radioterapia (Thom et al., 2006). Os modelos animais demonstraram que essa mobilização é mediada por redox, e também associada a um estímulo de SPCs em feridas para promover a cicatrização (Thom, 2009). Outro mecanismo importante pelo qual a OHB estimula a vascularização é através dos factores de transcrição do HIF. Embora o HIF-1 seja o mais bem caracterizado, o HIF-2 e o HIF-3 têm papéis similares aos do HIF-1 e demonstraram ser regulados positivamente após a OHB e mobilizar SPCs e potencialmente contribuir para a vascularização (Thom et al., 2011). Como mencionado anteriormente, o OxS induzido por OHB estabiliza o HIF-1 na sua forma activa. O factor de crescimento endotelial vascular (VEGF – do inglês, *Vascular Endothelial Growth Factor*) é o mais potente estimulador da neovascularização e é um importante alvo transcricional do HIF-1. Um aumento mediado pelo HIF-1 na expressão do VEGF ocorre em feridas após OHB (Hunt et al., 2007).

### 4.4 Vasoconstrição

Conforme demonstrado num estudo com cobaias realizado por Zhilyaev et al. (2003), em vasos normais ocorre vasoconstrição em resposta à hiperoxia; porém, a oxigenação tecidual é mantida pelo aumento do teor de O<sub>2</sub> arterial. A vasoconstrição diminui a exposição dos tecidos a ERON,

como o superóxido, que são geradas sob condições hiperbáricas (Ostrowski, Colohan & Zhang, 2005). Também ajuda a reduzir a formação de edema tecidual (Jain, 2017b). Num estudo de 1989, verificou-se que duas exposições à OHB num modelo de choque séptico de ratos mantiveram a pressão arterial nos níveis de controlo, impediram a resposta vasoplégica, e melhoraram a sobrevivência. Correlacionou-se com uma redução do óxido nítrico induzível sintase e do malonaldeído (radical livre) nos anéis aórticos dos animais tratados com OHB. Portanto, concluiu-se assim que a OHB poderia reduzir o problema hemodinâmico associado a doenças infecciosas ou inflamatórias, através dos seus efeitos sobre os mediadores vasculares (Zamboni et al., 1989).

É sabido que o ácido nítrico (NO) é um importante relaxante muscular liso que leva à vasodilatação. No tecido isquémico em modelos de ratos experimentais, a actividade aumentada do NO pode inibir a vasoconstrição arteriolar progressiva, o que poderia explicar as diferenças nas reacções de tecidos saudáveis e isquémicos à OHB encontrada em alguns estudos (Zhilyaev et al. 2003). Em contraste, a capacidade da OHB para diminuir o óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) em vários modelos de choque séptico induzidos por lipopolisacarídeos (LPS) em ratos, reduz a produção de NO, e ajuda a manter a capacidade de resposta vascular, evidenciado por mudanças mínimas na pressão arterial média (Pedoto et al., 2003; Lin, Wan, Wu, Tung & Wu, 2005). A manutenção da responsividade vascular tem sido correlacionada com a diminuição da mortalidade (Imperatore et al., 2004).

#### **4.5 Actividade antimicrobiana**

A produção de ERONs pode conduzir a que estes mesmos reajam espontaneamente com organelos microbianos, proteínas oxidantes, e lipídios, e lesionando irreversivelmente o agente patogénico invasor (Kashiwaya et al., 2013; D'Agostino et al., 2013). A OHB pode aumentar a actividade antimicrobiana de células imunes (Labrousche, Javorschi, Leroy, Gbikpi-Benissan & Freyburger, 1999), e também a produção de ERON pelos leucócitos através de métodos alternativos, como as mitocôndrias, que são capazes de contribuir para a defesa antimicrobiana (Gurdol et al., 2010). Assim, em situações clínicas como por exemplo feridas cirúrgicas, o O<sub>2</sub> suplementar pode prevenir a infecção (Buras, Stahl, Svoboda & Reenstra, 2000), e controlar microrganismos patogénicos que são anaeróbios obrigatórios. A OHB também aumenta a eficácia de vários antibióticos, que utilizam o O<sub>2</sub> para transporte para a célula (Bhutani & Vishwanath, 2012). Estes efeitos desempenham papéis cruciais no uso de OHB para infeções necrotizantes e gangrena gasosa. Os estudos têm demonstrado que a OHB precoce e agressiva reduz a mortalidade em doentes com fasciíte necrotizante e gangrena em comparação com aqueles que não recebem OHB (Shaw, Psorinos, Emhoff, Shah & Santry, 2014)

#### 4.6 Efeitos anti-inflamatórios

Doenças caracterizadas por inflamação patológica sistémica e local, como doenças auto-imunes, (Tokar et al., 2003; Chen et al., 2003), peritonite (Gharib et al., 2001), e colite (Akin et al., 2002) são melhoradas pela OHB. Existem também investigações sobre potenciais efeitos benéficos na pancreatite aguda (Cuthbertson & Christophi, 2006) e dermatite atópica (Kim et al., 2014). A contagem de leucócitos periféricos em doentes sem doença inflamatória não é afectada pela exposição crónica (21 dias) à OHB; mas a exposição aguda altera os níveis de leucócitos periféricos e a sua função (Thorsen, Haave, Hofso & Ulvik, 2001). Considerando que os tecidos inflamados geralmente apresentam baixa tensão de  $O_2$  como resultado da perfusão alterada e da competição de células (bacterianas e hospedeiras) para o  $O_2$ , a OHB tem possibilidade de ajudar na restauração das condições fisiológicas (Benhaim & Hunt, 1992).

Muitos estudos têm investigado o efeito da OHB na resposta inflamatória em modelos animais desafiados com LPS. Um estudo *ex vivo* concluiu que uma única exposição a OHB aumenta a produção de monócitos e macrófagos das citocinas pró-inflamatórias Factor de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-6 e IL-8 após estimulação com LPS (Fildissis et al., 2004). Um estudo semelhante mostrou que a OHB e o LPS tiveram efeitos similares na estimulação da produção de TNF- $\alpha$  em monócitos, o que levou vários autores a sugerirem que a OHB actua modulando a inflamação através da sinalização do TNF- $\alpha$  (Lahat, Bitterman, Yaniv, Kinarty & Bitterman, 1995).

Sob outras condições, a OHB mostrou reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias através da inibição da transcrição e a tradução de biomoléculas como o IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$  (Benson, Minter, Osborne & Granowitz, 2003). Da mesma forma, os níveis de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  estavam diminuídos em doentes humanos com doença de Crohn recebendo OHB (Weisz et al., 1997), e o TNF- $\alpha$  também foi diminuído por OHB em um modelo de choque em ratos (Luongo et al., 1998). Também é sabido que as feridas crónicas não conseguem sair do estado inflamatório inicial, impedindo que ocorra o processo normal de cicatrização. Uma reprogramação da resposta inflamatória pela OHB provavelmente ajuda as feridas crónicas a escaparem do estado inflamatório perpétuo em que residem (Fildissis et al., 2004).

Vários estudos preliminares demonstraram que o OHB também é terapêutico em outras condições inflamatórias crónicas. Por exemplo, a dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crónica causada pelo estímulo imunológico excessivo na pele. Num modelo de ratos domésticos com DA, a OHB aumentou a produção de ERON e diminuiu a expressão de HIF-1 $\alpha$ , levando a uma atenuação dos sintomas (Kim et al., 2014). Aumentos na geração de NO com OHB foram associados à diminuição da adesão e sequestro de neutrófilos, tanto da

inibição funcional da B2- integrina de neutrófilos, (Thom, 1993) quanto através regulação decrescente da expressão da molécula de adesão intracelular endotelial – 1 (ICAM-1) (Buras et al., 2000). A diminuição da adesão de neutrófilos reduz a formação de ERON, especialmente durante a fase de reperfusão, o que diminui a produção de mediadores inflamatórios. (Buras et al., 2000). Os modelos de ratos de laboratório demonstraram a capacidade da OHB para diminuir o sequestro de neutrófilos em vários tecidos, como o pulmão (Perng, Wu, Chu, Kang & Huang, 2004), cérebro (Atochin, Fisher, Demchenko & Thom, 2000), e a mucosa intestinal (Sakoda et al., 2004) em resposta à inflamação.

Num modelo animal de acidente vascular cerebral, o OHB diminuiu a acumulação de neutrófilos cerebrais, o que, por sua vez, diminuiu o volume da lesão inicial e da lesão de reperfusão no hemisfério ipsilateral, o que melhorou o desfecho neurológico (Atochin et al., 2000). As diminuições induzidas pelo OHB na microglia (pró-inflamatória) e aumentos na astrocitose (neuroprotectora) explicam algumas das melhorias no volume em acidente vascular cerebral (Gunther et al., 2005). Ao diminuir a adesão de neutrófilos ao endotélio, os neutrófilos ficam limitados na infiltração nos tecidos. A diminuição da infiltração de neutrófilos está associada a resultados neurológicos melhorados em vários modelos experimentais de ratos, incluindo eventos isquémicos permanentes e eventos isquémicos transitórios (Yin et al., 2003). As alterações na migração de neutrófilos e na actividade de ERON durante OHB também foram propostas como explicações para resultados neurológicos melhorados e lesão neuronal atenuada em modelos caninos de pós-reanimação cardiorrespiratória (Rosenthal et al., 2003).

#### **4.7 Efeitos na resposta imune**

Além dos seus efeitos anti-inflamatórios, o OHB possui outras ações imuno-moduladoras. A OHB demonstrou atenuar a gravidade de doenças autoimunes (Chen et al., 2003), e melhorar a tolerância a transplantes através de alterações nas proteínas do complexo principal de histocompatibilidade - MHC (MacKenzie, Sollinger & Hullett, 2003). Embora pouco se saiba sobre os efeitos directos da OHB sobre o sistema imunológico, é claro que o aumento da  $PO_2$  estimula a produção de ERON as quais actuam como principais reguladores das vias de sinalização que medeiam a função imunológica saudável. Numerosos ERON, como  $H_2O_2$ , podem activar os principais intervenientes, como factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), TNF- $\alpha$  e proteínas quinases activadas por mitógenos (MAPK) em várias linhas celulares diferentes (D'agostino et al., 2013). Essas cascatas de sinalização controlam a expressão de numerosos factores de crescimento, citocinas e quimiocinas, que actuam no sentido de aumentar a resposta imune (D'agostino et al., 2013). É importante notar contudo que a  $PO_2$  e a duração influenciam significativamente os efeitos da OHB na função imune de uma maneira que nem sempre é

supressora. Liu et al., (2009) demonstraram que a proliferação e a actividade da população de células T citotóxicas foram aumentadas pela exposição a pressões mais baixas de OHB, mas inibidas pela exposição a pressões mais altas de OHB em ratos.

## **5. O uso clínico de OHB na Medicina Humana**

Em medicina humana, as indicações aceites para o uso de OHB variam entre organizações e países. Existem poucos ensaios clínicos controlados aleatórios sobre o uso de OHB, sendo que a maioria das indicações são baseadas em modelos experimentais de animais e evidencia clínica (Weaver, 2014). A Sociedade Médica Hiperbárica e de Mergulho (*Undersea and Hyperbaric Medical Society*) aprova o uso da OHB em caso de:

- 1) Embolia aérea ou a gás;
- 2) Intoxicação por monóxido de carbono;
- 3) Miosite clostridiana e mionecrose (gangrena gasosa);
- 4) Lesão por esmagamento, síndrome compartimental e isquemias agudas traumáticas;
- 5) Doença descompressiva;
- 6) Insuficiências arteriais: (oclusão da artéria central da retina; cicatrização em feridas)
- 7) Anemia severa;
- 8) Abscesso intracraniano;
- 9) Infecções necrosantes dos tecidos moles;
- 10) Osteomielite (refratária);
- 11) Lesões por radiação tardias (tecidos moles e necrose óssea);
- 12) Enxertos e *Flap's* comprometidos;
- 13) Queimadura térmica aguda;
- 14) Perda auditiva neurosensorial súbita idiopática.

Porém há várias condições tem mostrado que a OHB é também útil (Jain, 2017c):

- 1) Auxílio à reabilitação: hemiplegia espástica de acidente vascular cerebral, paraplegia, insuficiência miocárdica crónica, doença vascular periférica;
- 2) Embolia aérea;
- 3) Asfixia: afogamento, perto de enforcamento, inalação de fumo;
- 4) Doenças cardiovasculares: choque, isquemia miocárdica, ajuda à cirurgia cardíaca;
- 5) Doença descompressiva;
- 6) Odontologia: periodontite, terapia adjunta para implantes em maxilas irradiadas;
- 7) Endócrinas: diabetes;
- 8) Para melhoria de radiosensibilidade de tumores malignos;

- 9) Gastrointestinais: úlcera gástrica, enterocolite necrosante, íleo paralítico, pneumatose cistóide intestinal, hepatite;
- 10) Cirurgia de cabeça e pescoço: osteorradionecrose e osteomielite dos maxilares;
- 11) Hematologia: crises falciformes, anemia severa por perda de sangue;
- 12) Doenças pulmonares: abscesso pulmonar, embolia pulmonar (adjuvante à cirurgia);
- 13) Neurologia: acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, enxaqueca, edema cerebral, demência de múltiplos enfartes, lesão da medula espinhal e doenças vasculares da coluna vertebral, abscesso cerebral, neuropatia periférica, mielite por radiação, coma vegetativo;
- 14) Obstetrícia: gravidez complicada - diabetes, eclampsia, doença cardíaca, hipoxia placentária, hipoxia fetal, cardiopatia congénita do neonato;
- 15) Oftalmologia: oclusão da artéria central da retina;
- 16) Ortopedia: não união de fraturas, enxertos ósseos, osteorradionecrose;
- 17) Otorrinolaringologia: surdez súbita, trauma acústico agudo, labirintite, doença de Menière, otite externa maligna (infecção crónica);
- 18) Doença vascular periférica: gangrena isquémica, dor isquémica das pernas;
- 19) Cirurgia plástica e reconstrutiva: para feridas não cicatrizantes, como uma ajuda para a sobrevivência de flaps cutâneos com circulação marginal, como auxílio à cirurgia de reimplantação, e como adjuvante ao tratamento de queimaduras;
- 20) Envenenamento: monóxido de CO<sub>2</sub>, cianeto, sulfeto de hidrogénio, tetracloreto CO;
- 21) Traumatologia: lesões por esmagamento, síndrome compartimental, lesões desportivas dos tecidos moles;
- 22) Tratamento de certas infeções: gangrena gasosa, fascite necrosante aguda, micoses refratárias, hanseníase, osteomielite,

## **6. O uso clínico da OHB em Medicina Veterinária**

Não existem estudos aleatórios controlados sobre quais as indicações para OHB em medicina veterinária, utilizando-se por isso as indicações protocoladas em medicina humana (Crowe, 2000):

- 1) Lesão cerebral e medular;
- 2) Doentes pós-operatórios com hérnia discal intervertebral;
- 3) Pancreatite;
- 4) Peritonite;
- 5) Piotórax (especialmente nocardiose e actinomicose);
- 6) Comprometimento neurológico pós reanimação cardiorrespiratória cerebral;

- 7) Inflamação severa dos tecidos moles;
- 8) Embolização aórtica;
- 9) Lesão miocárdica pós-traumática e de reperfusão.

Outras referencias também incluem tratamento para: edemas, feridas refratárias, picadas de aranha/cobra (Levitan, 2016) para retalhos cutâneos (Smith, Hosgood & Hedlund, 1995) osteomielite refratária, infecções clostridiais, isquemias traumáticas agudas (Elkins, 1997). Na medicina equina, aplicações propostas incluem auxílio na cicatrização de tendões, ligamentos, cartilagens e ossos, cicatrização de feridas, afecções musculares, doença de reperfusão, doença neurológica, íleo paralítico, recuperação pós-exercício (Geiser, 2016). E também, laminite, osteomielite, feridas pós-cirúrgicas, queimaduras térmicas, inalação de fumo, rabdomiólise, trauma cranioencefálico, trauma de nervo periférico, infecções anaeróbias, linfangite, cirurgias intestinais e envenenamentos (Jones, 2000).

### **6.1. Considerações práticas em Medicina Veterinária**

De um modo geral os doentes de medicina veterinária aceitem bem o tratamento, sendo que a maioria adormece durante uma sessão espontaneamente ou por ação de medicação ansiolítica. Como as faíscas da eletricidade estática podem causar incêndios no ambiente com 100% de O<sub>2</sub>, as coleiras de metal devem ser removidas e de preferência se existirem outras fontes de metal como agramos de pele os mesmos devem ser cobertos. O algodão tem menos risco de desenvolver electricidade estática em comparação com outros materiais, deve ser o material considerado para toalhas ou materiais de pensos para uso em doentes sujeitos a sessões de OHB (Edwards, 2010b). Dos diferentes tipos de câmaras existentes, as de monolugar são mais usadas em medicina veterinária e foram projectadas para operar em alta pressão geralmente na faixa de 2- 2.5 ATA (Edwards, 2010a). Uma das maiores preocupações associam-se ao barotrauma e doença de descompressão (Edwards, 2010b). Algumas câmaras estão equipadas com monitores integrados para permitir monitorização, terapia IV, ou ventilação mecânica durante a OHB.

## **7. Riscos da Terapia Hiperbárica**

Sob condições normóxicas, como ocorre quando se respira ar em pressão normobárica, a tensão arterial de O<sub>2</sub> é de aproximadamente 100 mmHg, resultando em uma PO<sub>2</sub> cerebral <35 mmHg (Gill & Bell, 2004). Com o recurso a terapêutica do tipo OHB consegue-se um aumento tanto a fracção inspirada de O<sub>2</sub> como da pressão barométrica, aumentando assim a PO<sub>2</sub> arterial e tecidual, respectivamente. Por exemplo, se o doente respirar 100% de O<sub>2</sub> a 3 ATA conseguir-



se-á elevar a sua PO<sub>2</sub> arterial para aproximadamente 2000mmHg, aumentando deste modo a oferta de O<sub>2</sub> tecidual de 3 para 60 mL/L (Gill & Bell, 2004). Assim, o uso de OHB serve para tratar doentes com condições de hipóxia tecidual. Esses doentes são vulneráveis a 3 tipos principais de riscos: 1) físico, 2) fisiológico e 3) bioquímico (Thomson & Paton, 2014). Os efeitos físicos do O<sub>2</sub> ocorrem porque o O<sub>2</sub> puro é um gás seco, o que provoca a desidratação da mucosa respiratória, causando desconforto e afectando negativamente a função do epitélio respiratório e dos seus cílios. O O<sub>2</sub> pode então ser humidificado de modo a diminuir ou prevenir este efeito. Os riscos fisiológicos da suplementação de O<sub>2</sub> devem-se à vasodilatação pulmonar e vasoconstrição sistémica que ocorre com a respiração realizada em ambientes com elevados níveis de O<sub>2</sub> (Thomson & Paton, 2014).

Apesar destes efeitos, a pO<sub>2</sub> tecidual ainda é passível de ser elevada através do aumento da saturação sanguínea e da distância de difusão. O perigo associado a esse efeito ocorre principalmente em doentes com ventilação alveolar prejudicada, como os que sofrem de doença pulmonar obstrutiva crónica ou com alterações do *shunt* pulmonar. Ao receber oxigenoterapia, esses doentes podem desenvolver insuficiência respiratória com hipercápnica, a qual pode levar a uma acidose respiratória ou coma (Cameron, Pilcher, Weatherall, Beasley & Perrin, 2012). A categoria final dos riscos da oxigenoterapia é composta de riscos bioquímicos que representam as diferentes consequências moleculares e celulares resultantes de uma pressão parcial elevada de O<sub>2</sub>. Quando inadequadamente controlados, esses efeitos manifestam-se como toxicidade pelo O<sub>2</sub> do SNC e/ou do sistema pulmonar (Poff et al., 2017)

## **7.1 Toxicidade do O<sub>2</sub>**

Uma das complicações da hiperoxia hiperbárica é a toxicidade do O<sub>2</sub> no sistema nervoso central (TO-SNC), que se pode manifestar como convulsões (Butler & Knafelc, 1986).

A oxigenoterapia pode ser administrada de dois métodos:

1. Os doentes respiram O<sub>2</sub> puro em profundidade por um curto período de tempo;
2. Os doentes respiram O<sub>2</sub> puro à pressão normobárica por uma maior duração de tempo.

Qualquer método de administração pode causar toxicidade ao O<sub>2</sub> (aguda ou crónica). A toxicidade aguda provoca predominantemente efeitos no SNC, enquanto, que a toxicidade crónica se manifesta em grande parte por efeitos pulmonares. O risco e a gravidade da intoxicação por O<sub>2</sub> aumentam à medida que a pO<sub>2</sub> e a duração da exposição aumentam (Garcia, Putnam, Dean, 2010; Matott, Ciarlone, Putnam & Dean, 2014).

Os efeitos do SNC na toxicidade aguda do O<sub>2</sub> também são conhecidos como "Efeito Paul Bert", investigador do século XIX que descobriu este fenómeno ao examinar os efeitos da exposição a uma pressão variável e de concentração de O<sub>2</sub> em cotovias. Bert notou que as cotovias a respirar ar a 20 ATA convulsionavam, enquanto que as cotovias que respiravam a 5 ATA raramente convulsionavam (Poff et al., 2017). Esses efeitos são agora mais comumente referidos como TO-SNC ou CNS-OT do inglês *Central Nervous System Oxygen Toxicity*. A hiperóxia, tanto na pressão normobárica quanto na hiperbárica, demonstrou aumentar a excitabilidade e a taxa de disparo dos neurónios em várias regiões do cérebro provocando assim as convulsões (Garcia et al. 2010; Matott et al, 2014).

A OHB também induz toxicidade aguda e crónica do O<sub>2</sub> pulmonar (TO-P) (Demchenko, Welty-Wolf, Allen & Piantadosi, 2007).

O TO-P crónico, foi descoberto por James Lorrain Smith uma década mais tarde do que o agudo Efeito Paul Bert (Smith, 1899), e similarmente, o TO-P crónico é às vezes chamado de “efeito Lorrain Smith”, e resulta de uma respiração aumentada da fracção inspirada de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) à pressão normobárica, embora também possa ocorrer com menor duração da exposição à OHB (Poff et al. 2017).

#### **7.1.1 Stress oxidativo e sinalização redox na toxicidade por O<sub>2</sub>**

É amplamente aceite que a toxicidade do O<sub>2</sub> é primariamente consequência do excesso de produção de ERON e subsequente falha do sistema antioxidante em neutralizar o OxS induzido (Gerschman, Gilbert, Nye, Dwyer & Fenn, 1954; Mach, Thimmesch, Pierce & Pierce, 2011).

Como já anteriormente referido, o excesso de produção de ERON diante de resposta antioxidante inadequada conduz à oxidação de biomoléculas a qual não é reparada podendo assim induzir lesão e morte celular e consequentemente do tecido (Ciencewicki, Trivedi & Kleeberger, 2008). Os níveis de ERON aumentam tanto no sangue como no cérebro antes da convulsão induzida pela OHB (Gerschman et al., 1954; Lambertsen, 1978), e nas células endoteliais capilares epiteliais e alveolares durante a lesão pulmonar induzida por hiperóxia (Mach et al., 2011; Yu et al., 2015). As lesões no DNA não parecem ser tão importantes para a toxicidade do O<sub>2</sub> quanto a oxidação lipídica ou proteica, possivelmente porque a lesão é tipicamente reparada antes da divisão celular. Foi demonstrado que uma única sessão terapêutica da OHB provoca lesões no DNA de leucócitos de humanos saudáveis (Dennog, Hartmann, Frey & Speit, 1996). Curiosamente, um estudo concluiu que quando os doentes são repetidamente expostos à OHB por vários dias, o nível de lesão do DNA após exposições múltiplas diminuiu em comparação com o seu valor inicial (antes da primeira exposição a OHB) (Dennog et al., 1996; Rothfuss, Dennog & Speit, 1998).

Os estudos sugerem que a lesão oxidativa induzida pela OHB ao DNA consiste em grande parte em mutações pontuais que são susceptíveis ao reparo rápido por acção do reparo de excisão de base (BER) ou reparo de excisão de nucleotídeos (NER) (Demple & Harrison, 1994). Isso sugere que a lesão primária ao DNA causada pela OHB é reparada antes da replicação celular, onde esses defeitos podem levar a aberrações cromossómicas (Speit, Dennog & Lampl, 1998).

## **CAPÍTULO III – RELATO DE CASO CLÍNICO**

### **1. Caso Clínico**

O presente caso clínico que ilustra o trabalho foi acompanhado num canídeo de nome Sasha, género feminino, com 9 anos de idade, de raça Chow-chow, foi avaliada no serviço de urgências do HVC, com historial de ter sido encontrada pelo tutor deitada, com a cabeça voltada para o lado esquerdo do corpo, desorientada, sem conseguir colocar-se em estação, e com urina ao seu lado.

Por se tratar de uma situação de urgência, ao exame físico priorizou-se o exame das vias aéreas, respiração, e circulação (protocolo ABC), onde a doente se caracterizava por vias aéreas desobstruídas, frequência respiratória de 44 rpm, sem nenhum sinal de conteúdo nas vias aéreas e pulmões. A frequência cardíaca era de apenas 64 bpm, as mucosas palpebrais normocoradas (optou-se por esse sítio de avaliação de mucosas levando em conta a pigmentação característica da mucosa oral e língua em animais da raça Chow-chow), tempo de repleção capilar em 2 segundos, hidratada, pulsos femorais fortes e ritmados, temperatura em 38°C, pressões arteriais: sistólica 158, diastólica 70 e média 99.

No exame neurológico apresentava-se agitada, desorientada, com tendência a manter a cabeça voltada para o lado esquerdo, anisocoria, ausência do reflexo pupilar direito e diminuição marcada do lado esquerdo, nistagmo horizontal discreto. Nas análises de urgência o hematócrito estava em 45%, sólidos totais 6 g/dl e glucose 69 mg/dL, sendo as referências 37 - 55%, 5,5 - 8 g/dl e 65-118 mg/dL, respectivamente.

Tendo em conta o historial e os achados clínicos, concluiu-se que a doente estava com um possível aumento da pressão intracraniana, provavelmente causado por um acidente vascular cerebral, instituindo-se imediatamente oxigenioterapia com máscara facial, fluidoterapia com Lactato Ringer, em taxa de manutenção e bolus em dose baixa de Manitol (250mg/kg, IV), além disso, heparina (50UI/kg, TID, SC) e ácido acetilsalicílico (0,5mg/kg, SID, VO).

Após 10min da administração a doente teve uma diminuição das pressões arteriais (64 bpm, sistólica: 134 diastólica: 74 e média: 94), mas sem melhoras na avaliação neurológica e verificando-se mesmo um aumento no grau de agitação apressetado. Optou-se por realizar sedação com Butorfanol (0,5mg/kg, IV), Midazolan (0,5mg/kg, IV), manutenção com Propofol (administrado conforme avaliação para manter o doente em estado de sedação) e repetir a dose de Manitol (250mg/kg, IV).

Durante as 4 horas seguintes a doente foi mantida sedada, sob avaliação clínica constante, apresentando uma diminuição nas pressões arteriais (em média: Sistólica 117, Diastólica 74,

Média 83) e manutenção da frequência cardíaca (em média 66btm) o que é sugestivo de uma estabilização da pressão intracraniana segundo a “resposta de Cushing”, determinando a descontinuação da sedação do doente.

Após a descontinuação da sedação, a doente adoptou posição de opistótomo (Figura 10), agravamento da intensidade do nistagmo e aumento das pressões arteriais (sistólica 147, diastólica 77 e média 100), sendo então realizada a sedação e intubação orotraqueal. A indução foi feita com fentanil (5mcg/kg, IV), Midazolan (0,5mg/kg, IV), e propofol (dose-efeito). A Manutenção foi realizada com Propofol (dose-efeito), com o intuito de diminuir as doses e consequentemente os efeitos adversos do propofol, foram instituídas administrações de Fentanil (5mcg/kg, IV), Midazolan (0,5mg/kg, IV), Cetamina (5mg/kg, IM) e Acepromazina (0,02mg/kg, IM), essas administrações ocorreram em intervalos de em média 5 horas.

**Figura 10** - Posição de opistótomo adoptada pelo doente.



A doente foi mantida intubada por 16 horas, sob ventilação assistida, durante esse período ficou em constante monitoração e recebeu mais três doses de manitol (250mg/kg) e três doses de salina hipertônica 7,5 % (3ml/kg), conforme Tabela 1.

**Tabela 1-** Monitorização Sasha durante ventilação assistida.

Monitorização Sasha durante ventilação														
	10:00	11:00	12:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	21:00	22:00	23:00	00:00	01:00
FR (rpm)	32	40	20	20	20	20		20	24		44	40	24	36
FC (bpm)	68	32	28	28	32	40		40	32		40	36	36	40
Tr (°C)	37,8	37,9	38	38	38	37,2		38,1			37,4	37,5	37,5	38
EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	37	35	34	28	35	35	32				35	39	36	
PAS (mmHg)	149	187	160	188	130	128	122	141	145	182	185	217	245	156
PAD (mmHg)	70	100	56	53	74	56	56	77	71	102	91	120	131	61
PAM (mmHg)	100	130	94	99	94	81	79	100	97	130	124	194	170	94
Man		x								x		x		
SSH				x							x		x	

FR: frequência respiratória, FC: frequência cardíaca, Tr: temperatura retal, EtCO<sub>2</sub>: concentração expirada de dióxido de carbono PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PAM: pressão arterial média, Man: manitol, SSH: solução salina hipertônica.

Nas 24 horas seguintes à extubação a doente manteve-se em opistótomos, anisocoria, ausência total do reflexo pupilar direito, diminuição do reflexo pupilar do lado esquerdo, hipertensão arterial, bradicardia, poliúria, episódios de vocalização, porém alimentava-se sozinha. Nesse período de tempo foram administradas mais 3 doses de Manitol (250mg/kg, IV), uma dose de hipertônica salina 7,5% (3ml/kg, IV), o doente foi mantido tranquilizado com Fentanil (5mcg/kg, IV), Midazolam (0,5mg/kg, IV), e Acepromazina (0,02mg/kg, IM), administrados conforme necessidade, sendo realizada 3 aplicações durante esse período (Tabela 2).

**Tabela 2 -** Monitorização Sasha pós extubação.

Monitorização Sasha pós extubação														
	05:00	06:00	08:00	09:00	10:00	11:00	12:00	14:00	16:00	18:00	20:00	21:00	23:00	02:00
FR (rpm)	28		40			44		32		44	56	44	180	188
FC (bpm)	64		60			54		40		52	33	40	56	52
Tr (°C)	38,6		38,4			38,1		38,4		38,6	38,2	38,2	39,5	38,8
PAS (mmHg)	200	191	170	190	139	184	148	184	149	151	149	179	191	138
PAD (mmHg)	172	117	95	100	80	87	68	72	58	74	67	65	104	92
PAM (mmHg)	156		121	140	170	114	85	114	120	131	96	124	134	109
Man	x	x										x		
SSH				x										
FMA	x									x			x	

FR: frequência respiratória, FC: frequência cardíaca, Tr: temperatura retal, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PAM: pressão arterial média, Man: manitol, SSH: solução salina hipertônica, FMA: fentanil, midazolam e acepromazina.

Foram realizadas análises sanguíneas (hemograma, perfil renal e perfil hepático) da doente, não se verificando alterações significativas, conforme Tabelas 3 e 4.

**Tabela 3** - Hemograma Sasha, primeiro dia de internação.

HEMOGRAMA		
Eritrócitos	6,81	M/uL
Hematócrito	43,7	%
Hemoglobina	14,8	g/dL
VCM	61,2	fL
HCM	23,1	pg
CHCM	37,4	g/dL
RDW	15,7	c
Leucócitos	14,1	K/uL
Neutrófilos	9,48	K/uL
Linfócitos	3,25	K/uL
Monócitos	1,18	K/uL
Eosinófilos	0,18	K/uL
Basófilos	0,01	K/uL
Plaquetas	493	K/uL

VCM: Volume Corpuscular Médio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Média, CHCM: Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média, RDW: *Red Cell Distribution Width* (Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos).

**Tabela 4** – Análises bioquímicas Sasha, primeiro dia de internação.

BIOQUIMÍCAS		
Uréia	50	mg/gI
Creatinina	1,37	mg/gI
ALT	72	U/L
AST	55	U/L
FA	68	U/L

ALT:alanina transaminase, AST: aspartato aminotransferase, FA:fosfatase alcalina.

Nos dois dias seguintes o animal foi apresentando diminuição gradativa da intensidade dos sinais clínicos neurológicos. Sendo mantida a terapia anticoagulante com heparina e iniciado tratamento com Gabapentina (10mg/kg TID), além disso, era utilizado Acrepromazina (0,02mg/kg, IM, sob avaliação), quando o animal apresentava hipertensão.

Ao quinto dia de internamento a doente apresentava-se hemodinamicamente mais estável, e com melhoras neurológicas significativas: já não adoptava a posição de opistótono, mas ainda se apresentava ataxia. Foi então iniciado um protocolo de fisioterapia e terapia hiperbárica.

A partir do sexto dia foi descontinuada a Acepromazina porque as pressões arteriais mantinham-se em níveis aceitáveis. Foram repetidos o hemograma, perfil renal e hepático e novamente os valores não apresentavam alterações significativas. Foi instituída terapia com Fenobarbital (2mg/kg, VO, BID) ao sétimo dia, ao nono dia o doente voltou apresentar picos de hipertensão, optando-se pela instituição de terapia com Diltiazem (0,5mg/kg, VO, TID) e ao décimo dia foi prescrito Karsivan (3mg/kg, VO, SID).

Por decisão dos tutores, a doente continuou com tratamento em casa a partir do dia 14, sendo prescrito as seguintes medicações: Fenobarbital 2mg/kg, VO, BID; Gabapentina 10mg/kg, VO, TID; Diltiazem 0,5mg/kg VO, BID; Karsivan 3mg/kg, VO, SID; Ácido acetilsalicílico 0,5mg/kg, VO, SID.

O animal foi submetido a fisioterapia diariamente a partir do dia 5, que no início consistia em alongamentos e estímulo de estação de 4-4 horas, e conforme progressão passou para fortalecimento da musculatura (em passadeira) e propriocepção (obstáculos e circuitos). Realizou também terapia hiperbárica nos dias 6, 10, 12, e 14 com protocolos de 2 ATA, com 40 a 60 minutos de mergulho e 20 minutos de decompressão (Figura 11). Durante as duas primeiras sessões o animal foi submetido a monitorização constante durante as sessões, conforme a Tabela 6 e 7.

**Figura 11** - Doente durante sessão de fisioterapia e terapia hiperbárica.





**Tabela 5** - Monitorização Sasha durante primeira sessão de OHB.

Monitorização Sasha, primeira sessão OHB							
Tempo	00:00	00:15	00:30	00:45	01:00	01:15	01:30
FR (rpm)	72	16	20	24	20	32	32
FC (bpm)	40	40	44	40	40	40	36
Tr (°C)	38,7	38,6	38,6	38,5	38,6	38,8	38,6
PAS (mmHg)	126	140	131	123	123	153	120
PAD (mmHg)	78	75	71	60	60	76	60
PAM (mmHg)	95	100	92	82	82	103	85

FR: frequência respiratória, FC: frequência cardíaca, Tr: temperatura retal, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PAM: pressão arterial média.

**Tabela 6** - Monitorização Sasha durante segunda sessão de OHB.

Monitorização Sasha, segunda sessão OHB							
Tempo	00:00	00:15	00:30	00:45	01:00	01:15	01:30
FR (rpm)	160	72	80	40	36	32	24
FC (bpm)	44	44	52	52	44	44	44
Tr (°C)	38,5	38,4	38,2	38,2	38,3	38,4	38,4
PAS (mmHg)	128	134	124	134	124	126	122
PAD (mmHg)	74	67	71	81	69	51	57
PAM (mmHg)	93	91	90	100	89	77	77

FR: frequência respiratória, FC: frequência cardíaca, Tr: temperatura retal, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PAM: pressão arterial média.

Além disso, foram realizadas as quantificações dos níveis de lactato sanguíneo e Proteína C reactiva 10min antes, 10 min após e 24 horas após a primeira sessão de terapia hiperbárica, tendo como resultados 0,8, Low e 1,1 mmol/L respetivamente para lactato (referência <2,5 mmol/L) e 0,12, 0,09 e 0,13 mg/L respetivamente para proteína C reactiva (referência <0,15 mg/L).

Após alta foi submetida a mais duas sessões (respeitando o mesmo protocolo) com dois dias de intervalo. Os intervalos entre sessões foram adaptados conforme disponibilidade de tempo e financeira do tutor. O animal teve uma recuperação satisfatória, sendo que a partir do 11º dia de internamento já se locomovia com autonomia, apresentando apenas alguns défices proprioceptivos que foram diminuindo ao passar do tempo.

## 2. Discussão

Segundo Boudreau (2018), as doenças cerebrovasculares são frequentemente diagnosticadas de um modo presuntivo. Sendo que o conhecimento dos sinais clínicos, os factores predisponentes, e os diagnósticos diferenciam a chave para a construção do raciocínio clínico nesses casos.

Ao chegar no HVC, a doente apresentava nistagmo, desorientação, anisocoria, opistostono, os quais são sinais clínicos que podem ser observados em quadros de isquemia, e também em outras doenças. Segundo Mendes, Rodrigues, Prado e Araujo (2013) no caso de lesão isquêmica cerebral difusa é comum o aparecimento de sinais clínicos como estupor, anisocoria, nistagmo, opistótono, hiporreflexia, e convulsões, além do déficit neurológico agudo. Neste caso, o diagnóstico foi presuntivo tendo por base a resposta ao tratamento. O custo elevado dos exames de imagem de Tomografia e Ressonância, e a existência de poucos centros especializados em exames em animais são os principais obstáculos para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo nestes doentes (Valente, Cardoso, Lamounier & Ferreira, 2012).

Por definição, o Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou um Acidente Isquêmico Transitório (AIT) têm sempre um início agudo. Os AVC podem ser isquêmicos ou hemorrágicos. Os AVC isquêmicos podem ser não-progressivos ou ter progressão limitada ao longo dos dias, caso o edema vasogénio secundário ou a conversão hemorrágica se desenvolva. Já os AVC hemorrágicos possuem um início um pouco mais gradual e uma progressão mais longa (Thomas, 1996).

Embora a faixa etária dos cães com AVC seja ampla, a maioria é composta por animais de meia-idade a idosos, com idades média de 8-9 anos (Dewey & Costa, 2016), o que coincide com a faixa etária da doente em estudo.

Segundo Boudreau (2018), o protocolo médico de um AVC agudo em cães e gatos deve-se na minimização das lesões de danos secundários e na prevenção de potenciais complicações, sendo os principais componentes a considerar:

- 1) A manutenção de um bom fluxo sanguíneo cerebral (FSC) concentra-se na manutenção da PAM, normalizando a PIC, se esta estiver elevada. Se houver suspeita clínica de aumento da PIC, o tratamento com agentes osmóticos (por exemplo, manitol ou solução salina hipertônica) e a elevação da cabeça são necessários.
- 2) Se a hipóxia estiver presente, a suplementação de O<sub>2</sub> deve ser instituída.
- 3) Se convulsões ocorrerem, devem ser controladas agressivamente.
- 4) A terapia com glicocorticoides não tem benefícios em lesões cerebrovasculares isquêmicos ou hemorrágicos.

Nesse caso, a terapia de emergência procura diminuir as lesões ou edema cerebral utilizando para isso manitol e solução salina hipertônica. O manitol demonstra ter uma boa eficácia na redução do edema encefálico e na PIC em casos de lesão encefálica grave (Cruz; Pereira & Santos, 2013). A salina hipertônica é uma solução hiperósmica que pode ser utilizada como

tratamento alternativo ou adjuvante ao manitol. Possui efeitos osmóticos semelhantes ao manitol, mas também ajuda na melhoria do estado hemodinâmico através da expansão volêmica e efeitos inotrópicos positivos, além de efeitos vasorreguladores e imunomoduladores (Dewey & Costa, 2016).

A furosemida, antigamente era associada ao manitol, pois acreditava que promovia uma redução da produção do líquido cefalorraquidiano atuando em sinergia com o manitol, e promovendo um efeito prolongado no gradiente osmótico e na diminuição da PIC. Actualmente, os estudos mostram que a furosemida não traz nenhum benefício a mais, pelo contrário, pode até levar a uma hipotensão e agravar o quadro clínico do doente (Sande & Wets, 2010).

No presente caso relatado, optou-se pelo uso do propofol pelas suas características associadas à diminuição da PIC, da taxa metabólica cerebral (TMC) e da actividade convulsiva, além de apresentar propriedades neuroprotectoras, nomeadamente através de um efeito antioxidante (Raisis & Musk, 2012). Portanto, nesses casos é preferível o uso de agentes indutores de curta acção, e com efeito mínimo sobre a regulação da perfusão cerebral (Cruz, 2014).

Para o controlo da dor, o butorfanol é mais seguro do que os opióides agonistas, por causar menor depressão cardiovascular e respiratória. Porém, está pouco indicado em doentes com lesão encefálica devido à dificuldade de reverter, e por apresentar um risco de sofrerem rápida alteração do seu estado mental (Armitage-cha; Wetmore & Chan, 2007). No caso relatado, priorizou-se pela segurança cardiovascular e respiratória deste fármaco e da sua melhor acção sedativa tendo em vista a agitação apresentada pela doente.

As benzodiazepínicas, como o diazepam ou o midazolam, são vantajosas pelos poucos efeitos adversos a nível intracraniano, bem como sobre as funções cardiovascular e respiratória. Apesar de não auxiliarem na diminuição da PIC, estão associadas a uma ligeira diminuição das necessidades de O<sub>2</sub> pelo cérebro. A sua utilização permite a redução da dose de outros agentes utilizados, como por exemplo, o propofol ou barbitúricos (Armitage-cha et al., 2007; Cruz, 2014). Ambos foram utilizados, porém o diazepam foi administrado apenas no primeiro momento, depois foi substituído pelo midazolam para manutenção da sedação, devido a promoção do miorelaxamento de acção central e também por poder actuar como um anticonvulsivante, características necessárias para prevenção do quadro clínico neurológico do doente.

Segundo Raisis e Musk (2012) a administração de acepromazina deve ser evitada em doentes com lesão encefálica, por estar associada ao possível aumento da PIC, aumento da actividade convulsiva e diminuição da PA. Neste caso, foi utilizada em dose baixa (0,02mg/kg) o que

minimiza os efeitos adversos, e com finalidade de diminuir a dose do propofol e a hipertensão arterial sistémica. (Feijó, et al., 2016).

A Cetamina é um agente anestésico que tem vindo a ganhar interesse em doentes com lesão cerebral nos últimos tempos. A sua administração era evitada, uma vez que a estimulação simpática produz aumento da PIC, além de estar associada a aumento da TMC e da actividade convulsiva (Raisis & Musk, 2012). Contudo, estudos em doentes humanos com lesão encefálica demonstraram que a administração de cetamina, associado com propofol diminui a PIC (Armitage-cha et al., 2007). Neste caso, o objectivo era uma sedação mais duradoura, sendo assim, realizado a associação dos fármacos (Fentanil, Cetamina, e Midazolan).

A Gabapentina é comumente utilizada para tratamentos de convulsões e também para dores somáticas. Estudos recentes vem demonstrando que além de ser anticonvulsivante, possui acção neuroprotectora no hipocampo, o que justifica a utilização nesse caso. O seu efeito está atribuído à inibição dos canais de cálcio activados por alta voltagem e ao metabolismo do glutamato (Rekling, 2003). Num estudo *in vitro*, Rothstein e Kuncel (1995) demonstraram que morte celular neural é prevenida pelo tratamento com gabapentina, onde a diminuição da morte neuronal está relacionada à antagonização seletiva do receptor de glutamato do tipo AMPA.

Em casos onde as convulsões não se resolvam com a administração de benzodiazepínicos ou com vista a manutenção a longo prazo do doente e também para prevenção, recorre-se aos barbitúricos. Um exemplo de barbitúrico que foi utilizado neste caso foi o fenobarbital, que assim como a maioria dos anticonvulsivantes, é associado à neuroprotecção por apresentar efeitos antiapoptóticos e por não promover alterações no fluxo sanguíneo cerebral (Mendes et al., 2013), o que era desejado neste caso, onde o doente não apresentou quadros convulsivos, porém, pode vir a desenvolver com o tempo, tendo então como objectivo a prevenção e protecção.

Vários autores advogam o uso de heparina na fase aguda do AVC isquémico, considera-se válido quando o AVC ocorreu há menos de 24 horas e se não houver contraindicação importante para o uso do medicamento (Nitrini, 1999, citado por Cruz et al., 2013). Neste caso, a heparina foi adicionada ao protocolo terapêutico, mesmo não tendo o diagnóstico definitivo de um AVC, por se considerar a trombocitose apresentada pela doente (493 K/uL), visando a melhoria do FSC e prevenir a formação de possíveis trombos.

Alterações subjacentes como a hipertensão devem ser tratadas. A maioria dos animais afectados discreta ou moderadamente apresentam melhora nos primeiros 3 a 10 dias após o aparecimento dos sinais, embora alguns indivíduos nunca retornem ao estado funcional normais (Ware, 2009). Em alguns casos, é necessário instituir medicação para auxiliar no combate a essas doenças. A doente do caso relatado apresentava sempre um quadro hipertensivo pelo que foi

adicionado o Diltiazem ao protocolo terapêutico, por ser um bloqueador dos canais de cálcio que possui acção inotrópica negativa, além de causar vasodilatação arteriolar (Costa, 2005). Segundo Jain, (2017d), os principais mecanismos de efetividade da OHB nas doenças neurológicas são:

- 1) Alívio da hipoxia;
- 2) Melhoria da microcirculação;
- 3) Alívio do edema cerebral por efeito vasoconstritor;
- 4) Preservação de tecido parcialmente lesado;
- 5) Prevenção de maior progressão dos efeitos secundários das lesões cerebrais;
- 6) Melhoria do metabolismo cerebral.

Geralmente é reconhecido que o O<sub>2</sub> tem uma acção vasoconstritora e reduz o FSC, o conflito entre os relatos na literatura sobre este assunto surge do efeito variável da OHB no cérebro normal *versus* o cérebro lesionado. Se o FSC for prejudicado por edema cerebral ou elevação da PIC, este pode ser melhorado pela OHB. Com base nas evidências disponíveis, é possível concluir que a OHB geralmente causa vasoconstrição resultando numa redução do FSC. A resposta detalhada dos vasos cerebrais à OHB varia no entanto de acordo com o grau de compressão, tempo de exposição, região do cérebro, e o processo patológico no cérebro e vasos sanguíneos (Jain, 2017d).

Essa terapia diminui directamente o edema vasogénico do cérebro, e devido à melhora da liberação de O<sub>2</sub> no tecido anóxico também actua no edema cerebral citotóxico. O mecanismo subjacente à acção potencialmente benéfica da OHB parece claro e é bem apoiado por estudos clínicos e em modelos animais. A OHB deve pois ser considerada um complemento para doentes que não são suficientemente responsivos aos métodos padrão. Os níveis de tratamento não devem exceder 2 ATA e um esforço deve ser feito para evitar o fenómeno de rebote através do controlo da pO<sub>2</sub>, de preferência variando as concentrações de O<sub>2</sub>, mantendo os níveis de pressão hiperbárica (Jain, 2017b).

Os resultados favoráveis da OHB sobre o edema cerebral em estudos animais foram confirmados pelo uso clínico em humanos para controlo do edema cerebral traumático. Um protocolo de OHB de 1,5 ATA, em doentes com lesão cerebral grave reduziu a pressão intracraniana e melhorou o metabolismo aeróbico (Rockswold et al., 2001).

A OHB alivia o edema cerebral pela redução do FSC, mas mantém a oxigenação cerebral e neutraliza os efeitos da isquemia e hipoxia associados ao edema cerebral e interrompendo assim o ciclo de hipoxia/edema (Jain, 2017d)

Num processo patológico cerebrovascular exposto a hiperóxia, há evidências do desenvolvimento de um efeito denominado de Pasteur, onde se verifica um menor consumo de glicose para o metabolismo de carboidratos cerebral. Verificou-se um aumento global da utilização da glicose cerebral medida 5 dias após a lesão quando comparada com os animais de controlo lesionados expostos apenas ao ar. Os dados indicam que as mudanças no metabolismo da glicose cerebral persistem além do período de exposição à OHB. Essa observação é importante, pois explica a persistência da melhora clínica em doentes após exposição à OHB. (Jain, 2017d)

Num ensaio clínico de fase II em comparação com o tratamento padrão, os tratamentos combinados de OHB/hiperoxia normobárica melhoraram significativamente os biomarcadores do metabolismo oxidativo no cérebro relativamente ao cérebro não lesionado, bem como o tecido pericontusional, reduzindo a hipertensão intracraniana e mostrando melhoria nos biomarcadores de toxicidade cerebral. O resultado foi uma redução significativa na mortalidade (Rockswold, Rockswold, Zaun & Liu. 2013).

## **CONCLUSÃO**

A terapia hiperbárica em Medicina Veterinária é ainda muito incipiente quanto á informação disponível, apresentando limitação na orientação, conhecimentos sobre a aplicação, na fisiologia, e nos mecanismos de ação dos doentes. O presente trabalho pretende contribuir a divulgação desta terapia em pequenos animais, apresentando uma revisão bibliográfica sobre os seus princípios, indicações, possíveis aplicações, e contraindicações, ilustrada por um caso clínico.

## BIBLIOGRAFIA

- Akin, M. L., Gulluoglu, B. M., Uluutku, H., Erenoglu, C., Elbuken, E., Yildirim, S. & Celenk, T. (2002) Hyperbaric oxygen improves healing in experimental rat colitis. *Undersea Hyperb. Med.*; 29: 279–85.
- Armitage-chan, E. A., Wetmore, L. A. & Chan, D. L. (2007) Anesthetic management of the head trauma patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 17, n. 1, p. 5-14.
- Asano, T., Kaneko, E., Shinozaki, S., Imai, Y., Shibayama, M., Chiba, T., Ai, M., Kawakami, A., Asaoka, H., Nakayama, T., Mano, Y. & Shimokado, K. (2007) Hyperbaric oxygen induces basic fibroblast growth factor and hepatocyte growth factor expression, and enhances blood perfusion and muscle regeneration in mouse ischemic hind limbs. *Circ J* 71: 405-411.
- Atochin, D. N., Fisher, D., Demchenko, I. T. & Thom, S. R. (2000) Neutrophil sequestration and the effect of hyperbaric oxygen in a rat model of temporary middle cerebral artery occlusion. *Undersea Hyperb Med*; 27(4):185–190.
- Baynosa, R. C., Naig, A. L., Murphy, P. S., Fang, X. H., Stephenson, L. L., Khiabani, K. T., Wang, W. Z. & Zamboni, W. A. (2013). The effect of hyperbaric oxygen on nitric oxide synthase activity and expression in ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 183: 355-361.
- Bellance, N., Lestienne, P. & Rossignol, R. (2009). Mitochondria: From bioenergetics to the metabolic regulation of carcinogenesis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 14: 4015-4034.
- Benhaim, P. & Hunt, T. K. (1992). Natural resistance to infection: leukocyte functions. *J. Burn Care Rehabil*; 13: 287–92.
- Benson, R. M., Minter, L. M., Osborne, B. A. & Granowitz, E. V. (2003) Hyperbaric oxygen inhibits stimulus-induced proinflammatory cytokine synthesis by human blood-derived monocyte-macrophages. *Clin Exp Immunol* 134: 57-62.
- Bertout, J. A., Patel, S. A. & Simon, M. C. (2008) The impact of O<sub>2</sub> availability on human cancer. *Nat Rev Cancer* 8: 967-975.
- Bhutani, S. & Vishwanath, G. (2012). Hyperbaric oxygen and wound healing. *Indian J Plast Surg* 45: 316-324.
- Boudreau, C. E. (2018) An Update on Cerebrovascular Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 48, Issue 1, pp. 45-62.
- Brown, G.C. & Borutaite, V. (2012). There is no evidence that mitochondria are the main source of reactive oxygen species in mammalian cells. *Mitochondrion* 12: 1-4.
- Buras, J. A., Stahl, G. L., Svoboda, K. K. & Reenstra, W. R. (2000). Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: the role of NOS. *Am J Physiol Cell Physiol*; 278(2):C292–C302.
- Butler, F. K. Jr. & Knafelc, M. E. (1986). Screening for oxygen intolerance in U.S. Navy divers. *Undersea Biomed Res* 13: 91-98.



- Cameron, L., Pilcher, J., Weatherall, M., Beasley, R. & Perrin, K. (2012) The risk of serious adverse outcomes associated with hypoxaemia and hyperoxaemia in acute exacerbations of COPD. *Postgrad Med J* 88: 684-689.
- Chen, S. Y., Chen, Y. C., Wang, J. K., Hsu, H. P., Ho, P. S., Chen, Y. C. & Sytwu, H. K. (2003). Early hyperbaric oxygen therapy attenuates disease severity in lupus-prone autoimmune (NZB x NZW) F1 mice. *Clin. Immunol.*
- Ciencewicki, J., Trivedi, S. & Kleeberger, S. R. (2008) Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol* 122: 456-468; quiz 469-470.
- Clarke, D. (2008). History of hyperbaric therapy. In: Neuman, T. S., Thom, S. R., eds. *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy*. (pp. 3-24) Philadelphia, PA: Saunders.
- Collet, J. P., Vanasse, M., Marois, P., Amar, M., Goldberg, J., Lambert, J., Lassonde, M., Hardy, P., Fortin, J., Tremblay, S. D., Montgomery, D., Lacroix, J., Robinson, A. & Majnemer, A. (2001). Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: a randomised multicentre trial. HBO-CP Research Group. *Lancet* 357: 582-586.
- Costa, P. P. C. (2005). Hipertensão arterial felina: Abordagem clínica. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*. v.9, n.3, p. 493-505.
- Crowe, D. T. Jr (2000). Hyperbaric oxygen therapy in veterinary medicine: a case series at Carson-Tahoe veterinary hospital. *Hyperbaric Med Today*; 1(3):13-15.
- Cruz, A. S.; Pereira, L. F. & Dos Santos, C. B. A. (2013). Acidente Vascular Cerebral em Cães: revisão de literatura. *Revista Unimar Ciências*, v. 22, n. 1-2.
- Cruz, P. M. C. (2014). Clínica de animais de companhia. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Universidade de Évora.
- Cuthbertson, C. M. & Christophi, C. (2006). Potential effects of hyperbaric oxygen therapy in acute pancreatitis. *ANZ J. Surg.*; 76: 625-630.
- D'Agostino, D. P., Pilla, R., Held, H. E., Landon, C. S., Puchowicz, M., Brunengraber, H., Ari, C., Arnold, P. & Dean, J. B. (2013). Therapeutic ketosis with ketone ester delays central nervous system oxygen toxicity seizures in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304: R829-R836.
- D'Autreaux, B. & Toledano, M. B. (2007). ROS as signalling molecules: Mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 813-824.
- Demchenko, I. T., Zhilyaev, S. Y., Moskvina, A. N., Krivchenko, A. I., Piantadosi, C. A., Allen, B. W. (2013). Baroreflex-mediated cardiovascular responses to hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 115: 819-828.
- Demchenko, I. T., Welty-Wolf, K. E., Allen, B. W. & Piantadosi, C. A. (2007) Similar but not the same: Normobaric and hyperbaric pulmonary oxygen toxicity, the role of nitric oxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293: L229-L238.
- Demple, B. & Harrison, L. (1994). Repair of oxidative damage to DNA: Enzymology and biology. *Annu Rev Biochem* 63: 915-948.
- Dennog, C., Hartmann, A., Frey, G. & Speit, G. (1996) Detection of DNA damage after hyperbaric oxygen (HBO) therapy. *Mutagenesis* 11: 605-609.
- Descritores em Ciências da Saúde: DeCS, (2017). São Paulo: BIREME / OPAS / OMS. Acedido em 25 de jun. 2019, disponível em <http://decs.bvsalud.org>.

- Dewey, C. W. & Costa, R. C. (2016) Traumatismo Cranioencefálico. In: Neurologia Canina e Felina – guia prático. ed Guará, cap. 8. p. 274- 286.
- Edwards, M. L. (2010a). Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles. J. Vet. Emerg. Crit. Care. (San Antonio) 20: 284–288.
- Edwards, M. L. (2010b). Hyperbaric oxygen therapy. Part 2: application in disease. J. Vet. Emerg. Crit. Care. (San Antonio) 20: 289–297.
- Elkins, A. D. (1997) Hyperbaric oxygen therapy: potential veterinary applications. *Compend Contin Educ Pract Vet*; 19(5):607–612.
- Erecinska, M. & Silver, I. A. (2001). Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia. *Respir Physiol* 128: 263-276.
- Feijó, D. V. S., Finato, R. B., Fernandez, S., Nardo, C. D. D., Salvador, R. L. C. & Galvão, A. L. B. (2016) Diagnóstico e opções terapêuticas no controle da hipertensão arterial sistêmica em pequenos animais. *Investigação*, v. 15, n. 1.
- Fernandes, T. D. F. (2009). Medicina Hiperbárica. *Acta Med Port* 2009; 22: 323-334.
- Fildissis, G., Venetsanou, K., Myrianthefs, P., Karatzas, S., Zidianakis, V. & Baltopoulos, G. (2004). Whole blood pro-inflammatory cytokines and adhesion molecules post-lipopolysaccharides exposure in hyperbaric conditions. *Eur Cytokine Netw* 15: 217-221.
- Ganong, W. F. (2005). Gas transport between lungs and the tissues. In: Ganong, W. F., ed. *Review of Medical Physiology*. (22<sup>o</sup> ed), (pp. 666-670) New York, NY: McGraw-Hill Companies.
- Garcia, A. J., Putnam, R. W. & Dean, J. B. (2010). Hyperbaric hyperoxia and normobaric reoxygenation increase excitability and activate oxygen-induced potentiation in CA1 hippocampal neurons. *J Appl Physiol* (1985) 109: 804-819.
- Geiser, D. R. (2016) Hyperbaric Oxygen Therapy in Equine Rehabilitation. *Vet Clin North Am Equine Pract*;32 (1):149-57.
- Gerschman, R., Gilbert, D. L., Nye, S. W., Dwyer, P. & Fenn, W. O. (1954) Oxygen poisoning and x-irradiation: A mechanism in common. *Science* 119: 623-626.
- Gharib, B., Hanna, S., Abdallahi, O. M., Lepidi, H., Gardette, B. & De Reggi, M. (2001). Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasiteinduced liver inflammation. *C.R. Acad. Sci. III*; 324: 719–24
- Gill, A. L. & Bell, C. N. A. (2004) Hyperbaric oxygen: Its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM* 97, 385-395.
- Gu, G. J. J., Li, Y. P. P., Peng, Z. Y. Y., Xu, J. J. J., Kang, Z. M. M., Xu, W. G. G., Tao, H. Y. Y., Ostrowski, R. P., Zhang, J. H. & Sun, X. J. J. (2008). Mechanism of ischemic tolerance induced by hyperbaric oxygen preconditioning involves upregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha and erythropoietin in rats. *J Appl Physiol* (Bethesda, Md: 1985) 104: 1185-1191.
- Gunther, A., Kuppers-Tiedt, L., Schneider, P. M., Kunert, I., Berrouschot, J., Schneider, D. & Rossner, S. (2005). Reduced infarct volume and differential effects on glial cell activation after hyperbaric oxygen treatment in rat permanent focal cerebral ischaemia. *Eur J Neurosci*; 21(11):3189–3194.

- Gurdol, F., Cimsit, M., Oner-Iyidogan, Y., Kocak, H., Sengun, S. & Yalcinkaya- Demirsoz, S. (2010) Collagen synthesis, nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in diabetic subjects undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Physiol Res* 59: 423-429.
- Guyton A. C. & Hall, J. E. (2011) Unit VII Respiration. In: Textbook of medical physiology (12<sup>o</sup> ed), (pp. 463-523), Saunders Elsevier.
- Halliday, D., Resnick, R. & Walker, J. (1996). Fundamentos de física 2: Gravitação, Ondas e Termodinâmica. Travessa do Ouvidor, 11. RJ: LTC
- Hammarlund, C. E. (2008) The physiologic effects of hyperbaric oxygenation. In: Kindwall, E. P., Whelan, H. T, eds. Hyperbaric Medicine Practice, (3<sup>o</sup> ed.), (pp. 39-70), Flagstaff, AZ: Best Publishing.
- Haskins, S., Pascoe, J. P., Ilkiw, J. E., Fudge, J., Hopper, K. & Aldrich, J. Reference Cardiopulmonary Values in Normal Dogs. *Comparative Medicine*. v.55, n2. p. 156 - 161, 2005
- Hodgson, J. C., Watkins, C. A. & Bayne, C. W. (2006). Contribution of respiratory burst activity to innate immune function and the effects of disease status and agent on chemiluminescence responses by ruminant phagocytes in vitro. *Vet Immunol Immunopathol* 112: 12-23.
- Holmstrom, K. M. & Finkel, T. (2014) Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15: 411-421.
- Hu, Q., Liang, X., Chen, D., Chen, Y., Doycheva, D., Tang, J., Tang, J., Zhang, J. H. (2014). Delayed hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis through reactive oxygen species/hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenin pathway in middle cerebral artery occlusion rats. *Stroke* 45: 1807-1814.
- Hunt, T. K., Aslam, R. S., Beckert, S., Wagner, S., Ghani, Q. P., Hussain, M. Z., Roy, S. & Sen, C. K. (2007) Aerobically derived lactate stimulates revascularization and tissue repair via redox mechanisms. *Antioxid Redox Signal* 9: 1115-1124.
- Imperatore, F., Cuzzocrea, S., Luongo, C., Liguori, G., Scafuro, A., De Angelis, A., Rossi, F., Caputi, A. P., Filippelli, A. (2004). Hyperbaric oxygen therapy prevents vascular derangement during zymosan-induced multiple-organ-failure syndrome. *Intensive Care Med*; 30(6):1175–1181.
- Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (2012). Sistema Internacional de Unidades SI, 1<sup>o</sup> edição Brasileira da 8<sup>o</sup> edição do BIPM. Rio de Janeiro: INMETRO.
- Jain, K. K. (2017a). The History of Hyperbaric Medicine. In: K.K. Jain. Textbook of Hyperbaric Medicine. (6<sup>o</sup> ed.), (pp. 3-9) Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland: Springer Nature.
- Jain, K. K. (2017b). Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: K. K. Jain. Textbook of Hyperbaric Medicine. (6<sup>o</sup> ed.), (pp. 79-84) Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland: Springer Nature.
- Jain, K. K. (2017c). Indications, Contraindications, and Complications of HBO Therapy. In: K. K. Jain. Textbook of Hyperbaric Medicine. (6<sup>o</sup> ed.), (pp 79-84) Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland: Springer Nature.
- Jain, K. K. (2017d). The Use of HBO in Treating Neurological Disorders. In: K. K. Jain. Textbook of Hyperbaric Medicine. (6<sup>o</sup> ed.), (pp221-236) Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland: Springer Nature.

- Jones, W. E. (2000). Hyperbaric oxygenation therapy. *J Eq Vet Sci*; 20(4):241–243, 279–280.
- Kale, A., Borcek, A. O., Emmez, H., Yildirim, Z., Durgag, E., Lortlar, N., Kurt, G., Dogulu, F. & Kiliç, N. (2011) Neuroprotective effects of gabapentin on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits. *Journal of Neurosurgery: Spine*, v. 15, n. 3, p. 228-237.
- Kang, T. S., Gorti, G. K., Quan, S. Y., Ho, M., Koch, R. J. (2004) Effect of hyperbaric oxygen on the growth factor profile of fibroblasts. *Arch Facial Plast Surg* 6: 31-35.
- Kashiwaya, Y., Bergman, C., Lee, J. H., Wan, R., King, M. T., Mughal, M. R., Okun, E., Clarke, K., Mattson, M. P. & Veech, R. L. (2013) A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 34: 1530-1539.
- Kim, H. R., Kim, J. H., Choi, E. J., Lee, Y. K., Kie, J. H., Jang, M. H. & Seoh, J. Y. (2014) Hyperoxygenation attenuated a murine model of atopic dermatitis through raising skin level of ROS. *PLoS One* 9: e109297.
- Klemetti, E., Rico-Vargas, S. & Mojon, P. (2005) Short duration hyperbaric oxygen treatment effects blood flow in rats: pilot observations. *Lab Anim*; 39(1):116–121.
- Labrousche, S., Javorschi, S., Leroy, D., Gbikpi-Benissan, G. & Freyburger, G. (1999) Influence of hyperbaric oxygen on leukocyte functions and haemostasis in normal volunteer divers. *Thromb Res* 96: 309-315.
- Lahat, N., Bitterman, H., Yaniv, N., Kinarty, A. & Bitterman, N. (1995) Exposure to hyperbaric oxygen induces tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) secretion from rat macrophages. *Clin Exp Immunol* 102: 655-659.
- Lambertsen, C. J. (1978) Effects of oxygen at high partial pressure. In: *Handbook of Physiology, Section 3: Respiration*. New York:Marcel Dekker, pp. 232-303.
- Lee, P. J. & Choi, A. M. (2003) Pathways of cell signaling in hyperoxia. *Free Radic Biol Med* 35: 341-350.
- Levitan, D. (2016) The Use of Hyperbaric Oxygen Therapy in Small Animal Medicine. *American Veterinarian*. 12.16, V.1, N.3, pp. 11-13.
- Li, Y., Zhou, C., Calvert, J. W., Colohan, A. R. & Zhang, J. H. (2005) Multiple effects of hyperbaric oxygen on the expression of HIF-1 alpha and apoptotic genes in a global ischemia-hypotension rat model. *Exp Neurol* 191: 198-210.
- Lin, H. C., Wan, F. J., Wu, C. C., Tung, C. S. & Wu, T. H. (2005) Hyperbaric oxygen protects against lipopolysaccharide-stimulated oxidative stress and mortality in rats. *Eur J Pharmacol*; 508(1–3):249–254.
- Lin, S., Shyu, K. G., Lee, C. C., Wang, B. W., Chang, C. C., Liu, Y. C., Huang, F. Y. & Chang, H. (2002) Hyperbaric oxygen selectively induces angiopoietin-2 in human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 296: 710-715.
- Liu, W., Zhang, J., Ma, C., Liu, Y., Li, R., Sun, X., Zhang, J. & Xu, W. G. (2009) Dual effects of hyperbaric oxygen on proliferation and cytotoxic T lymphocyte activity of rat splenic lymphocytes. *Undersea Hyperb Med* 36: 155-160.
- Lum, J., Bui, T., Gruber, M., Gordan, J., DeBerardinis, R., Covello, K., Simon, M. & Thompson, C. (2007) The transcription factor HIF-1alpha plays a critical role in the growth factor-dependent regulation of both aerobic and anaerobic glycolysis. *Genes Dev* 21: 1037-1049.

- Lumb, A. B. & Pearl, R. G. (2017) Nunn's applied respiratory physiology. (8<sup>o</sup> ed.), Elsevier.
- Luongo, C., Imperatore, F., Cuzzocrea, S., Filippelli, A., Scafuro, M. A., Mangoni, G., Portolano, F. & Rossi, F. (1998) Effects of hyperbaric oxygen exposure on a zymosan-induced shock model. *Crit Care Med* 26: 1972-1976.
- Mach, W. J., Thimmesch, A. R., Pierce, J. T. & Pierce, J. D. (2011) Consequences of hyperoxia and the toxicity of oxygen in the lung. *Nurs Res Pract*, 260482.
- MacKenzie, D. A., Sollinger, H. W. & Hullett, D. A. (2003) Decreased immunogenicity of human fetal pancreas allografts following hyperbaric oxygen culture. *Transplant Proc*; 35(4):1499–1502.
- Malek, M., Duszczyk, M., Zyszkowski, M., Ziembowicz, A. & Salinska, E. (2013) Hyperbaric oxygen and hyperbaric air treatment result in comparable neuronal death reduction and improved behavioral outcome after transient forebrain ischemia in the gerbil. *Exp Brain Res*, 224:1–14.
- Matott, M. P., Ciarlone, G. E., Putnam, R. W. & Dean, J. B. (2014) Normobaric hyperoxia (95% O<sub>2</sub>) stimulates CO<sub>2</sub>-sensitive and CO<sub>2</sub>-insensitive neurons in the caudal solitary complex of rat medullary tissue slices maintained in 40% O<sub>2</sub>. *Neuroscience* 270: 98-122.
- Mazzi, M. F. (2018) A utilização da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de fascíte necrotizante do prepúcio de um cão idoso. *PUBVET*, Jul.18, v.12, n.7, a122, p.1-7.
- Mendes, F. F.; Rodrigues, D. F.; Prado, Y. C. L. & Araujo, E. G. (2013) Isquemia Cerebral em cães e gatos. *Enciclopédia Biosfera. Centro Científico Conhecer*, v.9, n.16, p. 1361 - 1386.
- Menon, D. N., Teixeira, L. P., Natalha, B. & Barros, M. E. (2017). Efeitos da heparina e da oxigenação hiperbárica na redução de necrose de modelo animal para deslucamentos. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*, 44(1), 64-71.
- Milovanova, T. N., Bhopale, V. M., Sorokina, E. M., Moore, J. S., Hunt, T. K., Hauer-Jensen, M., Velazquez, O. C. & Thom, S. R. (2008) Lactate stimulates vasculogenic stem cells via the thioredoxin system and engages an autocrine activation loop involving hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 28: 6248-6261.
- Narkowicz, C. K., Vial, J. H. & McCartney, P. W. (1993). Hyperbaric-oxygen therapy increases free-radical levels in the blood of humans. *Free Radic Res Commun* 19: 71-80.
- Olbryt, M., Jarzab, M., Jazowiecka-Rakus, J., Simek, K., Szala, S., Sochanik, A. (2006). Gene expression profile of B 16(F10) murine melanoma cells exposed to hypoxic conditions in vitro. *Gene Expr* 13: 191-203.
- Ostrowski, R. P., Colohan, A. R. & Zhang, J. H. (2005). Mechanisms of hyperbaric oxygen-induced neuroprotection in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*; 25(5):554–571.
- Pedoto, A., Nandi, J., Yang, Z. J., Wang, J., Bosco, G., Oler, A., Hakim, T. S. & Camporesi, E. M. (2003) Beneficial effect of hyperbaric oxygen pretreatment on lipopolysaccharide-induced shock in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*; 30(7):482–488. I
- Peng, Z., Ren, P., Kang, Z., Du, J., Lian, Q., Liu, Y., Zhang, J. H. & Sun, X. (2008) Upregulated HIF-1 $\alpha$  is involved in the hypoxic tolerance induced by hyperbaric oxygen preconditioning. *Brain Res* 1212: 71-78.

- Perng, W. C., Wu, C. P., Chu, S. J., Kang, B. H. & Huang, K. L. (2004) Effect of hyperbaric oxygen on endotoxin-induced lung injury in rats. *Shock*; 21(4): 370–375.
- Poff, A. M., Kernagis, D., D’Agostino, D. P. (2017). Hyperbaric Environment: Oxygen and Cellular Damage versus Protection. *American Physiological Society. Compr Physiol* 7:213-234.
- Raisis, A. & Musk, G. (2012). Emergency Neuroanaesthesia. In: *Small Animal Neurological Emergencies*. ed. Platt S. & Garosi L., 1 ed., p. 499-533.
- Reczek, C. R. & Chandel, N. S. (2015). ROS-dependent signal transduction. *Curr Opin Cell Biol* 33: 8-13.
- Rekling, J. C. (2003) Neuroprotective effects of anticonvulsants in rat hippocampal slice cultures exposed to oxygen/glucose deprivation. *Neurosci Lett* 335:167–170.
- Rockswold, S. B., Rockswold, G. L., Vargo J. M., Erickson, C. A., Sutton, R. L., Bergman, T. A. & Biros M. H. (2001) Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. *J Neurosurg.* 95:544–6.
- Rockswold, S. B., Rockswold, G. L., Zaun, D. A. & Liu, J. (2013). A prospective, randomized Phase II clinical trial to evaluate the effect of combined hyperbaric and normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, oxygen toxicity, and clinical outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 118:1317–28
- Rosenthal, R. E., Silbergleit, R., Hof, P. R., Haywood, Y. & Fiskum, G. (2003) Hyperbaric oxygen reduces neuronal death and improves neurological outcome after canine cardiac arrest. *Stroke*; 34(5):1311–1316.
- Rossignol, D. A., Rossignol, L. W., Smith, S., Schneider, C., Logerquist, S., Usman, A., Neubrander, J., Madren, E. M., Hintz, G., Grushkin, B. & Mumper, E. A. (2009). Hyperbaric treatment for children with autism: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Pediatr.* 9: 21.
- Rothfuss, A., Dennog, C. & Speit, G. (1998) Adaptive protection against the induction of oxidative DNA damage after hyperbaric oxygen treatment. *Carcinogenesis* 19: 1913-1917.
- Rothstein, J. D. & Kuncl, R. W. (1995) Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate-mediated motor neuron toxicity. *J Neurochem* 65:643–651.
- Sakoda, M., Ueno, S., Kihara, K., Arikawa, K., Dogomori, H., Nuruki, K., Takao, S. & Aikou, T. (2004). A potential role of hyperbaric oxygen exposure through intestinal nuclear factor-kappaB. *Crit Care Med*; 32(8):1722–1729.
- Sande, A. & West, C. (2010) Traumatic brain injury: a review of pathophysiology and management. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 20, n. 2, p. 177-190.
- Schroedl, C., McClintock, D. S., Budinger, G. R. & Chandel, N. S. (2002) Hypoxic but not anoxic stabilization of HIF-1alpha requires mitochondrial reactive oxygen species. *Lung Cell Mol Physiol* 283: 31.
- Semenza, G. L. (2013) HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest* 123: 3664-3671.

- Shaw, J. J., Psoinos, C., Emhoff, T. A., Shah, S. A. & Santry, H. P. (2014) Not just full of hot air: Hyperbaric oxygen therapy increases survival in cases of necrotizing soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt)* 15: 328-335.
- Sheikh, A. Y., Gibson, J. J., Rollins, M. D., Hopf, H. W., Hussain, Z. & Hunt, T. K. (2000) Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg*; 135(11):1293–1297.
- Sheikh, A.Y., Rollins, M. D., Hopf, H. W. & Hunt, T.K. (2005) Hyperoxia improves microvascular perfusion in a murine wound model. *Wound Repair Regen*; 13(3):303–308.
- Shyu, K. G., Hung, H. F., Wang, B. W. & Chang, H. (2008) Hyperbaric oxygen induces placental growth factor expression in bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Life Sci* 83: 65-73.
- Smith, B. A., Hosgood, G., Hedlund, C. S. (1995). Omental pedicle used to manage a large dorsal wound in a dog. *J Small Anim Pract*; 36(6):267–270.
- Smith, J. L. (1899) The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. *J Physiol* 24: 19-35.
- Speit, G., Dennog, C. & Lampl, L. (1998) Biological significance of DNA damage induced by hyperbaric oxygen. *Mutagenesis* 13: 85-87.
- Sun, L., Marti, H. H. & Veltkamp, R. (2008) Hyperbaric oxygen reduces tissue hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in focal cerebral ischemia. *Stroke* 39: 1000-1006.
- Sunkari, V. G., Lind, F., Botusan, I. R., Kashif, A., Liu, Z. J., Yla-Herttuala, S., Brismar, K., Velazquez, O. & Catrina, S. B. (2015) Hyperbaric oxygen therapy activates hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which contributes to improved wound healing in diabetic mice. *Wound Repair Regen* 23: 98-103.
- Thom, S. R. (1993) Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 123(2):248–256.
- Thom, S. R. (2009). Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol* 106: 988-995.
- Thom, S. R. (2011). Hyperbaric oxygen: Its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 127(Suppl 1): 131S-141S.
- Thom, S. R., Bhopale, V. M., Velazquez, O. C., Goldstein, L. J., Thom, L. H. & Buerk, D. G. (2006) Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290: H1378-H1386.
- Thom, S. R., Milovanova, T. N., Yang, M., Bhopale, V. M., Sorokina, E. M., Uzun, G., Malay, D. S., Troiano, M. A., Hardy, K. R., Lambert, D. S., Logue, C. J. & Margolis, D. J. (2011) Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients: Increased cell number and intracellular regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy. *Wound Repair Regen* 19: 149-161.
- Thomas, W. B. (1996) Cerebrovascular disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 26:925–43.
- Thomson, L. & Paton, J. (2014). Oxygen toxicity. *Paediatr Respir Rev* 15: 120-123.

- Thorsen, E., Haave, H., Hofso, D. & Ulvik, R. J. (2001) Exposure to hyperoxia in diving and hyperbaric medicine – effects on blood cell counts and serum ferritin. *Undersea Hyperb. Med*; 28: 57–62.
- Tokar, B., Gundogan, A. H., Ilhan, H., Bildirici, K., Gultepe, M. & Elbuken, E. (2003) The effect of hyperbaric oxygen treatment on the inflammatory changes caused by intraperitoneal meconium. *Pediatr. Surg. Int.*; 19: 673–6.
- Valente, D. P., Cardoso, L. P., Lamounier, A. R. & Ferreira, L. F. L. (2012) Acidente vascular cerebral em cão– Relato de caso. *Pubvet*, v. 6, n. 25, Ed. 212, Art. 1411-1416.
- Veterinary Hyperbaric Medicine Society (2016). Acedido em Set. 02, 2018, em <https://www.vhbot.org/>.
- Ware, W. A. (Edt.) (2009). Systemic Arterial Hypertension. In Nelson, R.W., Couto, C.G. *Small animal internal medicine* (4ª Edição). (pp 184-191). Missouri: Elsevier.
- Weaver, L. K. (2014). Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report, 13th ed. Durham, NC: Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc.
- Weisz, G., Lavy, A., Adir, Y., Melamed, Y., Rubin, D., Eidelman, S. & Pollack, S. (1997). Modification of in vivo and in vitro TNF-alpha, IL-1, and IL-6 secretion by circulating monocytes during hyperbaric oxygen treatment in patients with perianal Crohn's disease. *J Clin Immunol* 17: 154-159.
- Wheaton, W. W. & Chandel, N. S. (2011) Hypoxia. 2. Hypoxia regulates cellular metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol* 300: C385-C393.
- Yanagisawa, H., Kanai E., Kayanuma H., Shida T. & Suganuma T. (2011) Hyperbaric Air Therapy in Dogs for Clinical Veterinary Medicine: A Basic Study. *J. Vet. Med. Sci.* 73(10): 1351–1354 I
- Yin, D., Zhou, C., Kusaka, I., Calvert, J. W., Parent, A. D., Nanda, A., Zhang, J. H. (2003). Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in a rat focal cerebral ischemic model. *J Cereb Blood Flow Metab*; 23(7):855–864.
- Yu, S., Shi, M., Liu, C., Liu, Q., Guo, J., Yu, S. & Jiang, T. (2015). Time course changes of oxidative stress and inflammation in hyperoxia-induced acute lung injury in rats. *Iran J Basic Med Sci* 18: 98-103.
- Zamboni, W. A., Roth, A. C., Russell, R. C., Nemiroff, P. M., Casas, L. & Smoot, E. C. (1989) The effect of acute hyperbaric oxygen therapy on axial pattern skin flap survival when administered during and after total ischemia. *J Reconstr Microsurg*; 5(4):343–350.
- Zhilyaev, S. Y., Moskvina, A. N., Platonova, T. F., Gutsaeva, D. R., Churilina, I. V. & Demchenko, I. T. (2003). Hyperoxic vasoconstriction in the brain is mediated by inactivation of nitric oxide by superoxide anions. *Neurosci Behav Physiol*; 33(8):783–787.